

図4 トラベラーズワクチンフォーラム研修会プログラム

共催：バイオメディカルサイエンス研究会（BMSA）（会長：大谷 明）
平成18年度厚生労働科学研究補助金〔新興・再興感染症研究事業〕
「海外渡航者に対する予防接種のあり方に関する研究」（主任研究者尾内一信）
会場：国立国際医療センター 国際医療局3階会議室

- 第8回 2006年5月13日（土） 13:00～19:30
座長：濱田篤郎（労働健康福祉機構海外勤務健康管理センター 所長代理）
1. 旅行業界でのトラベルメディスンへの取り組み
高橋伸佳（JTBヘルスツーリズム研究所 副所長）
座長：水野泰孝（国立国際医療センター国際疾病管理センター渡航者健康管理室）
 2. 渡航医学（旅行医学）の特徴とワクチン接種のあり方
木村幹夫（国立感染症研究所感染症情報センター室長）
座長：大谷 明（BMSA 会長）
 3. 予防接種手帳作成に向けて
岩崎恵美子（厚生労働省仙台検疫所 所長）
総合討論（座長：木村幹夫：国立感染症研究所 感染症情報センター 室長）
- 第9回 2006年9月30日（土） 13:00～19:30
座長：金川修造（国立国際医療センター国際疾病管理センター渡航者健康管理室）
1. 世界のデング熱およびワクチン開発
高崎智彦（国立感染症研究所 ウイルス1部）
座長：尾内一信（川崎医科大学 小児科学2講座 教授）
 2. 海外在留邦人の罹患とワクチンによる予防
飯田 稔（BMSA 顧問 元ガーナ大使）
座長：大谷 明
 3. トラベラーズワクチンの現状と問題点
岡 徹也（財団法人化学及血清療法研究所 常務理事）
総合討論（濱田篤郎）
- 第10回 2007年1月20日（土） 13:00～17:30
座長：濱田篤郎（労働健康福祉機構海外勤務健康管理センター 所長代理）
1. スポーツ選手の海外遠征時における健康管理
山澤文祐（丸紅診療所長、日本陸運・医事委員）
座長：大谷 明
 2. 1990年以降のワクチン報道
和田公一（毎日新聞大阪本社・化学医療部 保健医療担当）
座長：尾内一信
 3. Immunization Practice for International Travelers in USA
Christie M. Reed（Traveler's Health Team Leader）
総合討論（中山哲夫）

渡航者用未承認ワクチンと接種事故の補償に関する研究

分担研究者	萩原敏且	NPO 法人バイオメディカルサイエンス研究会	常任理事
	三輪亮寿	三輪亮寿法律事務所	所長
研究協力者	大谷 明	NPO 法人バイオメディカルサイエンス研究会	理事長
	松本高明	順天堂大学医学部病理学講座	
	山寺静子	NPO 法人バイオメディカルサイエンス研究会	常任理事
	斉藤早久良	NPO 法人バイオメディカルサイエンス研究会	研究員

研究要旨：渡航者用未承認ワクチンの接種事故の補償制度を設立することは、接種者と被接種者の双方にとって大きな利益をもたらすと考えられるが、現在まで確立されていない。そこで本研究では、同制度の確立に向けて次の検討をすすめている。

1) 本制度に関心を示した保険会社一社の協力を得て、具体案を立案すること。2) その際、どこまで接種者と被接種者の満足をえられる具体案となしうるかを保険会社側と詰めること（認定の緩急により双方の利害は反比例する）。3) 本制度には補償のための事故判定委員会の設置が不可欠であるが、まず本分担研究者グループによる模擬委員会を開催して本格設置に備えること。

しかし、保険会社の内部事情により、突然新規保険制度の設立が困難な状態になり、しばらく討議を中断せざるを得ない状態になっているため、新たな方向を含めて検討中である。

A. 研究目的

既承認ワクチンの法定接種には予防接種法に基づく救済制度があり、それ以外の接種においても独立行政公人医薬品医療機器総合機構法による救済制度がある。しかし、昨今の海外渡航者の急増にもかかわらず、輸入した未承認ワクチンによる接種事故にはなんらの救済制度も存在しない。

また、裁判においては、既承認によるワクチンの法定接種や集団接種の事故に対して、比較的容易に医師の過失を肯定することを介して国家賠償法による金銭救済が行われる判例が多い。したがって、未承認ワクチン接種による障害に対しても、医師の過失を推定することが容易に予想され、既承認ワクチン接種以上に医師の過失が強調され、厳しい判例が

下される事態が考えられる。これらの裁判を回避するためには、裁判外の解決手段として、未承認ワクチンによる障害の補償制度を確立することが極めて重要であるので、本分担研究者グループではその具体案を作成することにした。

B. 研究方法

海外旅行の障害保険を扱う保険会社1社が、われわれが企図している障害保険制度に関心を示したので、制度の具体化を検討した。なお、検討するにあたって、「予防接種 間違い防止のための手引き」および「医薬品副作用被害救済制度申請への手引き」や、これまでのワクチン訴訟の事例を参考にし、以下の4点に絞った。

1. 補償期間はどの程度か。
2. 補償金額はどの程度か。
3. 因果関係をどう判定するか。
4. 事故判定委員会をどこに置くか。
5. 事故申請手続き
6. スタートをいつにするかなど

C. 研究結果

1. 補償期間

これまでのワクチンの副反応に関する調査集計（厚生労働省予防接種後副反応報告書集計報告書、平成15、16年度分）から、多くは接種後1週間以内に起こっているが、まれに2-3週間後に出ることもあるために補償期間は4週間とした。本補償制度は既承認ワクチンに対する医薬品副作用被害救済制度に基づく公的補償制度とことなり、民間企業の補償制度であるため、一定の期間に限定せざるを得なかった。

2. 補償金額

4週間の補償期間内に事故が生じる比率は、多数発生することは少ないと考えられる（ワクチン自体あるいは物流時の温度管理の不備が原因となる障害は製造者責任ならびに物流業者責任になる）。そのため、高額な保険料は掛けられないことから、従来から存在する海外保険に小額を上積みという形にする。

3. 事故判定委員会

被接種者が接種事故と考えた場合、医師の接種証明書を添付して保険会社へ申請することになる。保険会社は有識者による事故判定委員会を設置する。ただし、公平性を担保するために事故判定委員会は保険会社とは別に設置することが望ましい。現段階では、バイオメディカルサイエンス研究会など第三者機

関に設置することを考えている。

4. 事故申請手続き

補償制度は医師に過失のないことが前提であるが、裁判になった場合の医師に対する過失判断への厳しさを考えると、医師に対する過失対策の啓発が必要となる。そのために、厚生労働省の予防接種ガイドライン等検討委員会が作成した「予防接種 間違い防止の手引き」の遵守、被接種者への添付文書に準ずる和訳資料による詳細な説明などのあり方を検討する。

5. スタートをいつにするか

上記の項目について検討し、平成18年6月ごろより具体化する方針であったが、保険会社の内部事情により新規制度の設置は目下不可能であるので、事情の変化を待つことにした。

D. 考 察

渡航者用の未承認ワクチン事故の補償制度の確立を目標に検討を進めているが、予想以上の隘路があることを実感している。例えば民間組織による補償制度であることから、保険会社と被保険者（医師と渡航者）の利害が反比例すること、それ故の事故判定委員会のあり方の難しさ、渡航者の認識不足（国民的関心のなさ）、法令遵守に関する医師の認識不足（裁判所の過失判断の厳しさに対する認識不足）など、枚挙に暇がない。そのため、本制度が確立できるならば、以上の諸事情は大きく改善されるものと考え、当初平成18年6月ごろに具体化をすることを検討していた。ところが、生命保険等の不払い問題が顕在化し、各保険会社における内部点検が最重要となり、新規制度の設立の難しさが言われるよ

うになった。その後も職員を長期に海外派遣に派遣する企業、留学生を対象とした保険制度を考えてきたが、その制度も実現困難となった。保険会社側の報告では内部点検は年のオーダーで続くということである。なお、本保険制度案に代わる制度についても検討しているが、互助会のような形式は認可されない方向にあるので、現在活動している各種保険制度について調査中である。

D. 結論

ある程度実現可能な案を検討していたが、保険会社の内部事情により当分の間保留となったが、ほかの制度も含めて調査中である。

E. 研究発表

1 論文発表(総説)

三輪亮寿：コラム 海外渡航者のための医薬品をめぐる法律関係、Prog. Med., 26, 96, 2006

三輪亮寿：MRSA 訴訟からの教訓、感染症学雑誌、80, 353-357, 2006

F. 知的財産権の出願・登録状況

なし

海外渡航者に対する予防接種のあり方に関する研究
～未認可ワクチンの臨床研究実施に関する研究

分担研究者 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
渡辺 浩 久留米大学医学部感染医学講座臨床感染医学部門教授
研究協力者 宮城 啓 長崎大学医学部・歯学部附属病院感染症内科助手

研究要旨

渡航前健康管理のための医療環境整備を目的として、国内では未認可なワクチンの臨床研究を行った。最も渡航者からのニーズが高いと考えられる腸チフスと髄膜炎菌ワクチンを研究班で輸入し、多施設共同研究として希望者に接種した。ワクチンの認可につなげられるようなデータ収集と解析を行うためには、詳細な計画に基づいた研究が必要である。また、ワクチンは温度管理品であり、海外発送時から医療機関に届くまでの物流管理にも細心の注意が要求されることが再認識された。今年度は110例に対する腸チフスワクチン、25例に対する髄膜炎菌ワクチンの接種が完了し、現状で重篤な有害事象の報告は無い。症例の登録を継続し、次年度には有効性と安全性の解析を行う予定である。

A. 研究目的

腸チフスや髄膜炎菌感染症は、現在の日本では発生頻度の低い疾患である。しかし、海外では途上国を中心に流行が見られ、渡航を控えた国民からのニーズが高いワクチンである。すでに多くの国々でこれらのワクチンは認可され広く使用されているが、わが国では未認可である。国内では長年流行が無いため、一般承認を得るための治験が実施される可能性は低い。わが国の実情は、希望者に対して一部の医療機関が個人輸入で対応しているのみで、多数例に対する検討結果の報告は見当たらない。そこで今回、接種による恩恵が期待できる渡航者を対象に、本研究班による臨床研究として、未認可ワクチンの安全性と有効性を検討する。わが国の渡航者の健康管理に有用な医

療環境の整備に貢献することを目的とする。

B. 研究方法

本研究班の研究者が所属する施設において、健常な成人と2歳以上小児を対象として、希望者本人あるいは代諾者からインフォームドコンセントを取得し、腸チフス、髄膜炎菌ワクチンを接種した。ともに不活化ポリサッカライドワクチンで、腸チフスワクチンは、「TYPHIM Vi」. Lot. Z1004-5. 使用期限 2008年9月、髄膜炎菌ワクチンは「Menomune - A/C/Y/W135」. Lot. UE986AB. 使用期限 2008年11月、ともに Sanofi Pasteur 社製であった。有効性の評価項目は血清検査による1ヶ月後の免疫獲得率、安全性については有害事象の発生頻度と程度（接種後7日目までは全項目必須記載、

8-28 日目は有害事象発生時のみ) を観察日誌で調査する。2007 年 10 月までに、それぞれのワクチンについて全国で総登録症例数 200-300 例、血清免疫獲得率検討症例数 150 例を目標とする(表 1、表 2)。なお、髄膜炎菌ワクチン臨床研究の事務局は三重病院に設置し、分担研究者が担当した(腸チフスワクチンについては、長崎大学が担当)。本臨床研究実施の過程で重篤な有害事象が万一発生したときに備えて、各施設の接種担当者は賠償責任保険に加入した。

(倫理面への配慮)

腸チフスワクチン、髄膜炎菌ワクチンとも海外ではすでに認可、使用されているワクチンであり、これまでに人種や民族差により副反応が増強したという報告はない。したがって、本研究の参加者が新たな身体的不利益や危険を被る可能性は低い。

接種希望者と保護者に対して、文書に基づいて説明する。同意を得られた場合は、文書に署名を得る。対象者が未成年者である場合は保護者など代諾者からも同意を得るが、できる限り直接本人からも同意を取得する。

本研究で得られた結果は、他の目的には使用しない。得られたすべての情報は、個人情報保護法に基づき管理する。研究成果は匿名化のうえ学会発表や論文などで発表されることがあるが、被験者が特定されたり被験者の個人情報第三者に漏洩されることはない。一旦同意した後でも不利益を受けることなくいつでも同意を取り消すことができることを保証する。その場合、採取した血清や情報はすべて廃棄され、以降の研究には用いない。

C. 研究結果

2006 年 6 月の研究班平成 18 年度第一回班会議において、未認可ワクチン臨床研究に関する具体的な実施計画の詳細について、

分担研究者・研究協力者が最終打ち合わせを行い、7 月の主任研究者と実務担当者による調整会議を経て研究を開始した。実施計画の概略を図 1 に示した。企業主導の治験とは異なり研究費のみでまかなう臨床研究であり、ワクチン購入、免疫獲得評価(血清抗体測定)、賠償保険などの経費を考慮すると費用面では決して潤沢ではなかった。したがって、症例報告書やペア血清の回収は、全症例の登録が終了した後にまとめて行うこととした。ただし、症例の登録状況把握、重篤な有害事象発生時の対応は迅速かつ正確に行う必要があるため、Fax 書式を統一して準備した(図 2)。

当初の見込みでは、ワクチンの輸入は 8 月初旬に完了する予定であったが、腸チフスワクチンの各医療機関到着は 9 月、髄膜炎菌ワクチンは 2007 年 1 月と大幅に遅れた。その理由は、未認可ワクチンの輸入、通関手続きは非常に煩雑であり、予想よりはるかに手間がかかったことと、髄膜炎菌ワクチンは国際流通市場における品薄の問題があった。また、箱単位などまとまった数量でしか入手はできず、少量ずつの輸入は不可能であった。

本報告書作成までの時点で全国で登録された髄膜炎菌ワクチンの接種症例数は 25 例、うち血清抗体解析予定症例数は 20 例である。また、腸チフスワクチンの接種症例数は 110 例、うち血清抗体解析予定症例数は 99 例である(表 2)。現状において重篤な副反応の報告はない。

三重病院では、これまでに髄膜炎菌 1 例(今年度内の接種予定は計 21 例あり)、腸チフス 8 例が登録された。全例、ペア血清で抗体価を測定する予定である。髄膜炎菌ワクチンの 1 例は健康観察日誌を回収済みで、何ら有害事象は認めなかった。腸チフスワクチンについては、2006 年 10 月下旬より接種者の登録を始め、内訳は、30 歳代

7名、40歳代1名で、男6名、女2名であった。三重県内からの受診者は5名で、他府県からも3名の参加があった。8名中7名は医療関係者であった。渡航先は様々で、未定の者も多かったが、頻繁に途上国へ渡航する機会のある者が目立った。接種者の中で、重篤な副反応が報告された例は無かった。発熱や発疹など全身性の有害事象で、ワクチンと関連があると考えられたものは無かった。1例で接種6日後に倦怠感の訴えがあったが、体温37.2℃で感冒と考えられすぐに回復した。局所反応に関しては、接種局所の軽微な疼痛を3例（2例は接種日と翌日。1例は接種翌日）で認めた。接種局所に軽微な発赤を認めた者が1例（接種翌日）、接種局所に軽微な腫脹を認めた者が1例（接種日）であった。また、腸チフスワクチン接種者の多くが、髄膜炎菌ワクチンの接種も希望した。

D. 考察

接種を希望する渡航者に対して、臨床研究として実施するというインフォームドコンセントを得たうえで症例登録し、多施設共同研究を行ったが、ワクチン購入、抗体測定、賠償保険加入、統一調査書式作成など多額の費用が必要であることを再認識した。このような研究を臨床試験（治験）として実施するのであれば、さらに経費が必要であろう。また、ワクチン輸入の手続きや必要書類準備に関しても、多大な時間と手間が必要であった。

ワクチンは温度管理品であり、保管や運搬に際しても十分な配慮が必要である。薬剤メーカー、卸業者、保管運搬業者など経験ある関係者間で十分な打ち合わせを行った上で輸入した。しかし、業者間において一部連絡が不十分な点があり、日本での各医療機関への配送に際して冷蔵管理品である旨の取り扱いが十分に成されなかったこ

とが発覚した。コールドチェーンのモニタリングは重要であるという認識から、ワクチン梱包荷物ひとつひとつに温度記録用モニターを同時梱包していたからこそ気付くことができた。私たちは日本国内において、医療機関へ届けられる薬品は適切な温度管理のもとに保管運搬されたものであろうという保証を無条件に受け入れて業務を行っているが、今回の温度管理に関する問題はいろいろな意味でよい教訓となった。何箇所かの医療機関に届いたワクチンは高温暴露されていたため、代替品の輸入を業者の責任において行ってもらうよう調整した。

現在のところ、問題となるような有害事象の報告もなく、症例の登録は順調に進んでいる。接種希望者の中に医療関係者が多かった理由は、臨床研究を実施しているという情報が入手し易かったこと、途上国への渡航に際してこれら未認可ワクチン接種の有益性を実際によく理解していること、などであろう。各施設の登録予定症例数を表1に示した。来年度半ばまでに症例登録を完了し、その後免疫原性と安全性の解析を行うことを計画している。

E. 結論

海外渡航者に対する未認可ワクチン接種の臨床研究を開始した。多施設共同研究として引き続き症例の登録を進め、来年度研究では有効性と安全性に関する評価をまとめる予定である。

F. 健康危険情報

現状では、該当するもの無し。

G. 研究発表

1. 論文発表

(1.) 中野貴司. 小児感染症と国際保健、国際医療協力. 日本小児科学会雑誌. 第110巻、第4号. P503-510、2006年4月1

日.

(2) 中野貴司. ポリオワクチン. 日本小児科学会、日本小児保健協会、日本小児科医会、日本小児科連絡協議会ワーキンググループ編集、加藤達夫監修「予防接種のすべて 2006」P50-54. 2006年9月3日発行.

日本小児医事出版社、東京.

(3) 中野貴司. 不活化ポリオワクチン. 日本小児科学会、日本小児保健協会、日本小児科医会、日本小児科連絡協議会ワーキンググループ編集、加藤達夫監修「予防接種のすべて 2006」P167-171. 2006年9月3日発行.

日本小児医事出版社、東京.

(4) 中野貴司. ポリオ根絶とわが国のポリオワクチン. 加藤達夫、住友真佐美編；予防接種 2006. P28-35. 2006年10月13日発行. 日本小児保健協会、東京.

(5) 中野貴司. 髄膜炎菌. 日本小児感染症学会編、改訂第2版「日常診療に役立つ小児感染症マニュアル 2007」. P207-216. 2006年11月15日発行. 東京医学社、東京.

(6) 中野貴司. 破傷風. 日本小児感染症学会編、改訂第2版「日常診療に役立つ小児感染症マニュアル 2007」. P217-224. 2006年11月15日発行. 東京医学社、東京.

(7) 中野貴司. ポリオ. 日本小児感染症学会編、改訂第2版「日常診療に役立つ小児感染症マニュアル 2007」. P423-431. 2006年11月15日発行. 東京医学社、東京.

(8) 中野貴司. 海外渡航者の予防接種、現状と課題. 教育医事新聞 (第267号). P5. 2006年11月25日発行. 教育医事新聞社、東京.

2. 学会発表

(1) 中野貴司、他. 第109回日本小児科学会学術集会. 海外渡航者における保健医療サービスの需要について～小児科医の果たすべき役割. 2006年4月21日. 金沢.

(2) 中野貴司. 第21回日本国際保健医療

学会・第47回日本熱帯医学会. 自由集会7:「MDGs達成に向けての予防接種戦略」2006年10月13日. 長崎.

(3) 田中孝明、中野貴司、他. 第21回日本国際保健医療学会・第47回日本熱帯医学会. 途上国に長期滞在する者の健康管理について. 2006年10月13日. 長崎.

(4) 中野貴司. 第54回日本ウイルス学会. セミナー「予防接種～グローバルプランと今後わが国で導入が期待されるワクチン」2006年11月20日. 名古屋.

H. 知的所有権の出願・登録状況

なし

腸チフスワクチン、髄膜炎菌ワクチン臨床研究の手順 (赤字は事務局へ送付、青字は各機関が保管)

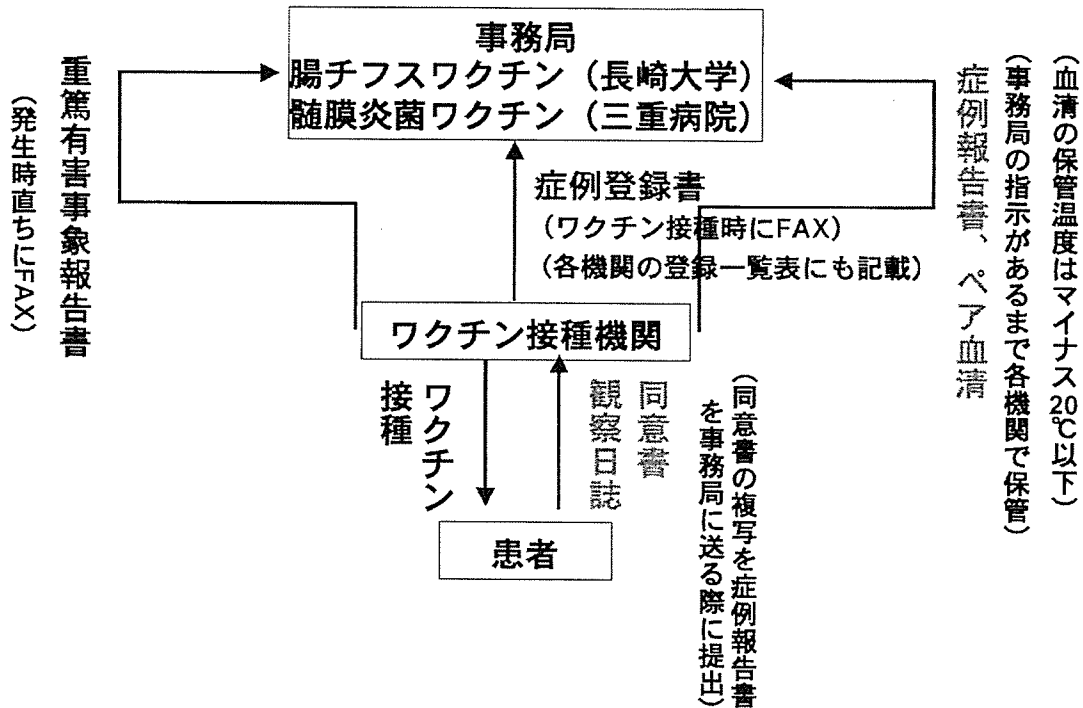


図1. 研究実施計画の概略

髄膜炎菌ワクチン 症例登録票 (Fax)

Fax 送信先: 059-236-4156

(国立病院機構三重病院 小児科、中野貴司 宛)

この書式は、事象発生後ただちに下記まで FAX して下さい。
FAX 番号 059-236-4156 国立病院機構三重病院 小児科 中野 貴司

髄膜炎菌ワクチン重篤有害事象報告書

髄膜炎菌ワクチンの接種成人ならびに小児における臨床試験事務局殿

報告日: _____ 年 ____ 月 ____ 日
 報告者氏名: _____ 診療科: _____
 医療機関名: _____ 連絡先: TEL (____) _____

国内未承認薬の使用に際して、重篤な有害事象が発生したため緊急報告します。

<p>患者情報 姓名(イニシャル): _____ 病名: _____</p> <p>使用した髄膜炎菌ワクチンと接種日 lot 番号: _____ 接種日: _____</p> <p>有害事象発生日: _____ 年 ____ 月 ____ 日</p> <p>重篤有害事象: _____</p> <p>経緯: _____</p>	<p>重篤と判断した理由 <input type="checkbox"/>死亡 <input type="checkbox"/>死亡につながるおそれがある <input type="checkbox"/>治療のために入院を要するまたは入院期間の延長を要する <input type="checkbox"/>障害または障害につながるおそれがある その他(____)</p> <p>使用ワクチンとの因果関係 <input type="checkbox"/>明らかに関連する <input type="checkbox"/>たぶん関連あり <input type="checkbox"/>あるかもしれない <input type="checkbox"/>たぶん関連なし <input type="checkbox"/>関連なし</p> <p>転帰: 発症日: _____ 年 ____ 月 ____ 日</p>
---	--

上記症例を、髄膜炎菌ワクチン接種臨床試験に登録します。

医師名: (____) _____)
 施設名: (____) _____)

図2. 症例登録票と重篤有害事象報告書(Fax書式)

表1. 参加施設と予定症例数(髄膜炎菌ワクチン)

施設名	接種予定例数	採血予定例数
国立三重病院	30	10
川崎医科大学	30	20
関西医科大学	50	30
神戸市立中央市民病院	20	10
国立国際医療センター	30	30
国立東京医療センター	10	10
国立福岡病院	10	10
東京都立駒込病院	5	5
トヨタ記念病院	20	5
名鉄病院	50	10
長崎大学	20	5
小計	275	145

目標200-300例

目標150例

表2 臨床試験実施状況(腸チフスワクチン:2007年3月5日現在)

施設名	目標症例数	接種終了数	血清採取終了数
金沢大学	50	0	0
川崎医科大学	50	1	1
関西医科大学	50	26	20
神戸市立中央市民病院	10	0	0
国立国際医療センター	30	26	26
国立病院機構東京医療センター	10	0	0
国立病院機構三重病院	10	8	8
国立病院機構福岡病院	10	2	2
東京都立駒込病院	5	5	5
トヨタ記念病院	20	3	3
名鉄病院	20	13	12
長崎大学	35	26	22
合計	300	110	99

目標200-300例

目標100例

MR ワクチンの2回接種に関する安全性と有効性に関する研究

分担研究者 寺田喜平 川崎医科大学小児科第1講座 助教授
研究協力者 尾内一信 川崎医科大学小児科第2講座 教授
庵原俊昭 国立病院機構三重病院 院長
岡田賢司 国立病院機構福岡病院 小児科部長
沼崎啓 国立感染症研究所 室長

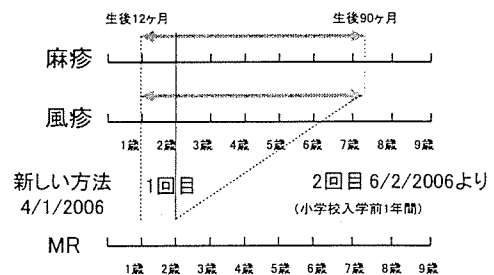
研究要旨 MR ワクチン2回接種の安全性および有効性の検討中で、阪大微研のMR ワクチン（ミールピック）に関する中間報告である。安全性については41名の副反応調査を、有効性については36名の抗体を検討した。その結果、重症な有害事象はなく、とくに問題となることもなかった。また抗体の上昇は、麻疹および風疹においても接種前の抗体価に応じて反応し、低い場合には有意な上昇の多いことがわかった。

A. 研究目的

MR（麻疹・風疹混合）ワクチンが認可となり、図のように平成18年4月1日よりMRワクチンが導入される事になり、将来、その接種者にMRワクチン2回接種を実施することになった。しかし、わが国では2回接種が広く行われた経験がなく、当初MRワクチン2回接種の2回目が始まる平成22年までに2回接種の安全性と有効性について検討を実施することになっていた。しかし、「予防接種施行令の一部を改正する政令および予防接種施行規則および予防接種実施規則の一部を改正する省令」（平成18年6月2日施行）によって、1）定期接種として単独の麻疹および風疹ワクチンが使用可、2）定期接種としてMRワクチンの2期が開始となり、結果的にこれら研究班の結果を待たず、麻疹あるいは風疹

の単味ワクチン接種後のMRワクチン接種による2回接種が実施されることとなった。麻疹および風疹単独ワクチン接種した児に、MRワクチンを接種しても問題ないかは国立成育センターの加藤先生の研究班で実施され、我々の研究班では、MRワクチン接種者に2回目の接種をしても安全性および有効性に問題ないかを検討することになった。

図. MRワクチン接種への変更



B. 研究方法

対象は、過去の阪大微研およびタケダのMR ワクチン治験実施者を対象者に、約4年後2回目のMR ワクチン接種を行い、安全性と有効性を調査した。安全性に関すること（副反応調査）は、保護者に接種後28日間にわたり、健康状態観察表を記載してもらい、そこから有害事象を取り上げる。

C. 研究結果

平成19年1月現在、MR ワクチン（阪大微研；ミールビック）を2回接種された対象者は約60名、そのうち副反応の調査は41名、有効性調査の抗体検査は36名が検討できた。表1のように、有害事象調査の結果はMR ワクチン1回目接種の副反応結果と比較すると発熱や発疹は少ないことがわかった。一方、鼻汁や咳が多かった。麻疹抗体のNT法（表2）やHI法（表3）において、それぞれ接種前8倍以下、8倍未満で接種後有意な抗体の増加を認めた。風疹のHI法（表4）では、接種前16倍以下で有意な増加を認め、接種前の抗体価に応じて増加した。麻疹および風疹のEIA法については、現在検討できていない。

また、有効性に関することは、MR ワクチン接種前に採血し、MR ワクチンを接種後、6～8週間に採血を行う。麻疹抗体は中和、HI、EIA法で測定する。風疹抗体はHI、EIA法で測定し、抗体の増加について検討する。

倫理面についての配慮について、川崎医科大学倫理委員会の承認を得て実施した。

表1. 接種後の副反応調査結果（中間）

対象41名；重症な副反応症例はなかった。

	発熱	発赤	腫脹	発疹	鼻汁	咳
人数	3	2	2	2	20	12
2回目の発現率	7.3%	4.9%	4.9%	4.9%	48.9%	29.3%
1回目の発現率	27.3%	7.3%	2.9%	12.2%	9.3%	7.8%

表2. 麻疹抗体（NT法）の接種前後の変動

Pre抗体価	症例数	Pre 平均値 (2°)	Post 平均値 (2°)	Post-Pre 平均値
<3.0	2	1.00	5.25	4.25
>=3.0&<4.0	2	3.00	5.00	2.00
>=4.0&<5.0	8	4.44	5.94	1.50
>=5.0&<6.0	9	5.22	6.56	1.34
>=6.0&<7.0	9	6.22	7.11	0.89
>=7.0&<8.0	6	7.33	7.46	0.13

表3. 麻疹抗体（HI法）の接種前後の変動

症例数	Pre 平均値 (2°)	Post 平均値 (2°)	Post-Pre 平均値
5	<3	3.80	>0.8
9	3.00	4.11	1.11
8	4.00	5.38	1.38
9	5.00	5.89	0.89
5	6.00	6.20	0.20

表4. 風疹抗体（HI法）の接種前後の変動

症例数	Pre 平均値 (2°)	Post 平均値 (2°)	Post-Pre 平均値
6	<3.0	5.50	>2.5
8	3.00	5.63	2.63
12	4.00	6.08	2.08
5	5.00	6.60	1.60
4	6.00	6.75	0.75
1	7.00	8.00	1.00

D. 考察

重症な副反応はなかったが、咳や鼻汁の有害事象は多かった。その理由として、治験のように予防接種の関連性との検討を厳重に実施できず、すべての有害事象を捉えたので多い結果となったと考えられた。しかし、発熱や発疹の有害事象は1回目よりも少なかった。また単味の麻疹および風疹ワクチン接種後のMRワクチン接種による検討(表5)との比較においても、本検討と大きな差異はないと考えられた。まだ中間報告のため対象数が少なく、今後も検討して対象数を増やせる予定である。

F. 研究発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表5. 1回目単味ワクチンの2回目MRワクチン接種との副反応の比較

	症例数	発熱	発赤	腫脹	発疹
MR-MR (今回)	41例	7.3%	4.9%	4.9%	4.9%
単味-MR (庵原)	138例	3.7%	11.8%	7.4%	?%
単味-MR (高山)	39例	10.8%	8.3%	8.3%	8.1%

E. 結論

現在、MRワクチン2回接種の安全性および有効性の検討中であり、阪大微研のMRワクチン(ミールビック)に関する中間報告である。安全性については41名の副反応調査を、有効性については36名の抗体を検討した。その結果、中間報告であるが、MRワクチン2回目の接種が安全にかつ有効に接種できると考えられた。本年度からタケダの対象者が進行の予定である。

その他の研究報告

成人海外渡航者に対する複数ワクチン同時接種における副反応に関する研究

研究協力者 岡田 純一

トヨタ記念病院小児科/海外渡航科

研究要旨

海外渡航者に対する予防接種は、出国前の限られた期間に効率よく複数のワクチンを接種することが必要な場合が多い。そのためには複数ワクチンの同時接種が有力な手段となるが、複数ワクチンの同時接種に関する効果と安全性に関する国内の詳細な検討は乏しい。本研究では、成人の海外渡航者に対する複数ワクチンの同時接種の安全性を検討する目的で、同時接種を中心とした副反応の調査を行った。その結果、二種類の複数ワクチンの同時接種による副反応は概ね許容範囲であると考えられた。なお本報告は、平成17年度報告書の中間集計報告¹⁾から調査件数を増やした最終報告である。

A. 研究目的

成人海外渡航者に対する複数ワクチンの同時接種の安全性を検討することを目的とした。

B. 研究方法

対象は海外渡航を目的としてトヨタ記念病院海外渡航科を受診した15歳以上の成人である。その中から、複数回受診が計画され次回も受診することが予定されている全員に対して調査票方式による副反応調査への協力依頼を行い、書面による同意が得られた場合を有効調査とした。調査時期は、平成17年3月1日から平成17年12月31日までに接種したものに関して、平成18年6月までに調査票を回収し集計した。

調査票内容は、接種後の全身症状と局所症状に分け、それぞれ比較的一般的な症状に関してはチェック方式とし、その他の症状は自由記入方式とした（図1）。局所症状はワクチン接種部位と直接の関係があると思われるものとし、その他はすべて全身症状とした。

記入に際してはそれぞれの症状とワクチン接種との因果関係は考慮せずに、接種後のすべての有害事象を記入してもらうこととした。この調査票を次回受診時に回収した。

今回の調査研究に使用したワクチンはすべて市販品であり、その詳細は表1の通りである。接種ワクチンの種類と延べ接種数は表2の通り破傷風トキソイド627、A型肝炎513、B型肝炎235、狂犬病233、日本脳炎223、インフルエンザ77、コレラ6、麻疹2、風疹2、ポリオ2、ムンプス1、DT1で、合計1922接種であった。そのうち単独接種によるものは286例（286接種）、2種類ワクチンの同時接種によるものが818例（1636接種）であった。

今回の検討では、複数ワクチンの同時接種は2種類までとし、その組み合わせには制限を設けなかった。それぞれの対象者に対する単独接種、同時接種の区別は、調査のために特に割付をしたものではなく、海外渡航前の通常の接種スケジュールで行われたものである。また、DTワクチンは1種類のワクチ

ンとした。ワクチンの接種間隔は単独接種、同時接種いずれの場合においても、不活化ワクチンだけの接種後は次回接種まで 6 日以上、生ワクチンが含まれる場合には 27 日以上とした。接種方法は B 型肝炎ワクチンの場合は三角筋への筋肉内注射とし、その他の注射ワクチンは上腕伸側に皮下注射とした。複数ワクチンの接種に際しては左右の腕に 1 種類ずつ接種した。

二群間の有意差の検定には χ^2 テストを用いた。

本研究の開始に先立って病院内の倫理委員会の承認を得た。また調査については全員から文書による同意を得、複数ワクチンの同時接種に関しては口答で同意を得た。また日本脳炎ワクチン接種に際しては厚生労働省からの定期接種に関する積極的勧奨の中止指示が出て後はそれに準じて書面による同意書を得るようにした。収集データの集計や解析に際しては個人名や ID 番号は除き連結可能匿名化情報として扱い、結果に関しては完全に匿名化した。

C. 研究結果

有効調査件数は単独接種 286 件、2 種類ワクチン同時接種 818 件の合計 1104 件であった。調査票配布数に対する有効回収率は 85.1% であった。ただし同一の対象者について別の時期に接種した場合は別件として集計した。性別、年齢階層別の調査件数は表 3 の通りである。30 歳代と 40 歳代が中心であり、両者で 72% を占める。性比は 1.33 : 1 でやや男性が多い。

副反応の集計に当たっては、ワクチン接種との因果関係を問わず、観察・申告されたすべての有害事象を集計した。したがって感冒等の偶発的な症状も一部に混入していると考えられる。

(1) 全身副反応 (表 4)

単独接種の場合には少なくとも 1 つ以上の全身副反応がみられたのは 286 件のうち 5 件 (1.7%) であり、重複を含めて 7 件であった。一方、同時接種の場合に少なくとも 1 つ以上の全身副反応が見られたのは 818 件のうち 41 件 (5.0%) であり、重複を含めて 50 件であった。この両者間には有意差が認められた ($P < 0.05$)。

同時接種後の個別の症状では倦怠感が 26 件 (3.2%) で最も多く、次いで発熱が 6 件 (0.7%) であり、その他の症状は、嘔気が 4 件 (0.5%)、熱感、発疹、頭痛が各 2 件 (0.2%) であった。個別の全身症状で、単独接種と比較して同時接種において有意に頻度が高かったものは全身倦怠感であった ($P < 0.01$)。倦怠感以外の発熱その他症状の出現頻度には有意差がなかった。

全身副反応を重症度から見れば、単独接種、同時接種いずれにおいても、数日以内に改善した一時的なものばかりであり、全身アナフィラキシーを含む重篤な全身副反応は見られなかった。

同時接種後にみられた全身症状のうち最も多かった倦怠感が、破傷風と A 型肝炎の組み合わせによる同時接種後にやや多い傾向があるが、この組み合わせが同時接種全体の半数以上を占めるために有意に多いとはいえない。その他の組み合わせの同時接種で特に目立った全身症状の集積はなかった。

(2) 局所副反応

[局所副反応出現率]

接種回数が単独接種と同時接種の合計で 50 回未満のワクチンに関しては局所副反応の個別解析から除外した。どんな微細な症状でも少なくとも 1 つある場合を局所副反応ありとして集計した。その結果は表 5 のよ

うに、単独接種の局所副反応の出現率は23.8%であり、同時接種の場合には17.8%であり、両者の間に有意差はなく、全体で18.8%であった。また、図2に示すように、それぞれのワクチンによる局所副反応の出現頻度は、単独接種と同時接種の比較において一定の傾向も有意差も見られなかった。したがって以下は両者を併せて検討した。

ワクチン別にみると図3に示すように、局所副反応が比較的高率に見られたのはインフルエンザワクチンの33.8%、狂犬病ワクチンの31.3%で、破傷風トキソイドの26.3%であった。その他は平均以下でB型肝炎の13.6%、日本脳炎の13.5%、A型肝炎の6.6%であった。

[局所副反応の種類と重症度]

注射ワクチンによる局所副反応は、接種部位の発赤、腫脹、疼痛、痒みが大部分を占める。これらは重複して出現することが多く、一連の局所反応であることが示唆される。その他は1%に満たない出現頻度であった(表6)。ワクチンの種類によって主体となる局所副反応の種類に多少の特徴が見られた。破傷風トキソイドでは腫脹(19.5%)と痒み(12.0%)、B型肝炎では疼痛(10.6%)、狂犬病では発赤(12.9%)、腫脹(12.9%)、疼痛(17.2%)、痒み(12.9%)が満遍なく見られ、インフルエンザでは腫脹(24.7%)、疼痛(16.9%)が主体であった。A型肝炎ではいずれの局所副反応も低頻度であった。

総合評価における局所副反応の重症度(表7)では、いずれのワクチンにおいても軽度のものが大部分を占め、全体でも70.8%が軽度であった。重度の局所反応は全体の0.5%に観察されたが、特定のワクチンに特に高頻度に集中している傾向はなかった。

D. 考察

成人において、ワクチン接種後の全身副反応は、単独接種の場合より同時接種の方がやや頻度が高かったが、予測の範囲内であった。いずれの場合でも低率であり、特に重篤な全身症状はなかった。同時接種において、倦怠感の訴えだけが全身症状の中で有意に増加したが、その理由は不明である。慣れない同時接種に対する心理的要因が加わっている可能性も考えられる。そのこと以外には同時接種が単独接種よりも全身症状が出やすい傾向は見られなかった。

また局所副反応について、その出現率はワクチンによる差は見られたが、それぞれのワクチンにおいて単独接種と同時接種の比較において一定の傾向は見られなかった。局所副反応もそのほとんどは軽度ないし中等度であった。

複数ワクチンの同時接種は諸外国では広く普及しているが、わが国では海外渡航者に対する対応などに限定的に行われているにすぎないのが実情である。海外渡航者に限らず、新たなワクチンの導入などで今後乳幼児への同時接種の必要性も高まることが考えられる。わが国で同時接種が普及するためにはその効果と安全性に関する国内データの蓄積が重要であると思われる。

E. 結論

成人海外渡航者に対する複数ワクチン同時接種における副反応調査を行い、安全性の面において特に重大な不利益が見られなかった。

G. 研究発表

論文、学会とも未発表。

参考文献：

1) 岡田純一：海外渡航者に対する予防接種のあり方に関する研究 成人海外渡航者に対する予防接種の同時接種における副反応に関する研究； 海外渡航者に対する予防接種のあり活に関する研究 平成17年度総括・分担研究報告書 pp96-99, 2006

予防接種副反応調査票 (成人用：15歳以上)

【調査の趣旨とお願い】

トヨタ記念病院海外渡航科では予防接種の副反応の調査をしております。特に海外では広く一般に行われている複数ワクチンのいわゆる『同時接種』を含めた安全性に関するデータを集めたいと考えております。データ処理に際してはご協力を頂いた方のプライバシーは完全に保護いたします。ご協力をお願いいたします。
トヨタ記念病院海外渡航科：木戸真二 廣田直敷 岡田純一

【調査に関する保護者の同意】

調査の趣旨を理解し、調査に同意します。本人の署名と印 _____ (印)

【記入方法と提出】

全身、局所反応ともに該当の□内に[V]をつけてください。ありの場合はその右(いつからいつまで、およびそのピーク時の程度)もお書きください(太枠内)。提出は次回の受診日をお願いいたします。

1) 全身反応

接種年月日 _____	該当□内に[V]	いつからいつまで	ピーク日時とその程度	医師メモ
	<input type="checkbox"/> なし			
	<input type="checkbox"/> 発熱 →	/ ~ /	最高 °C(月 日)	
	<input type="checkbox"/> 発疹 →	/ ~ /		
	<input type="checkbox"/> 倦怠感 →	/ ~ /		
	<input type="checkbox"/> その他 →	/ ~ /		

2) 局所(接種部位)反応

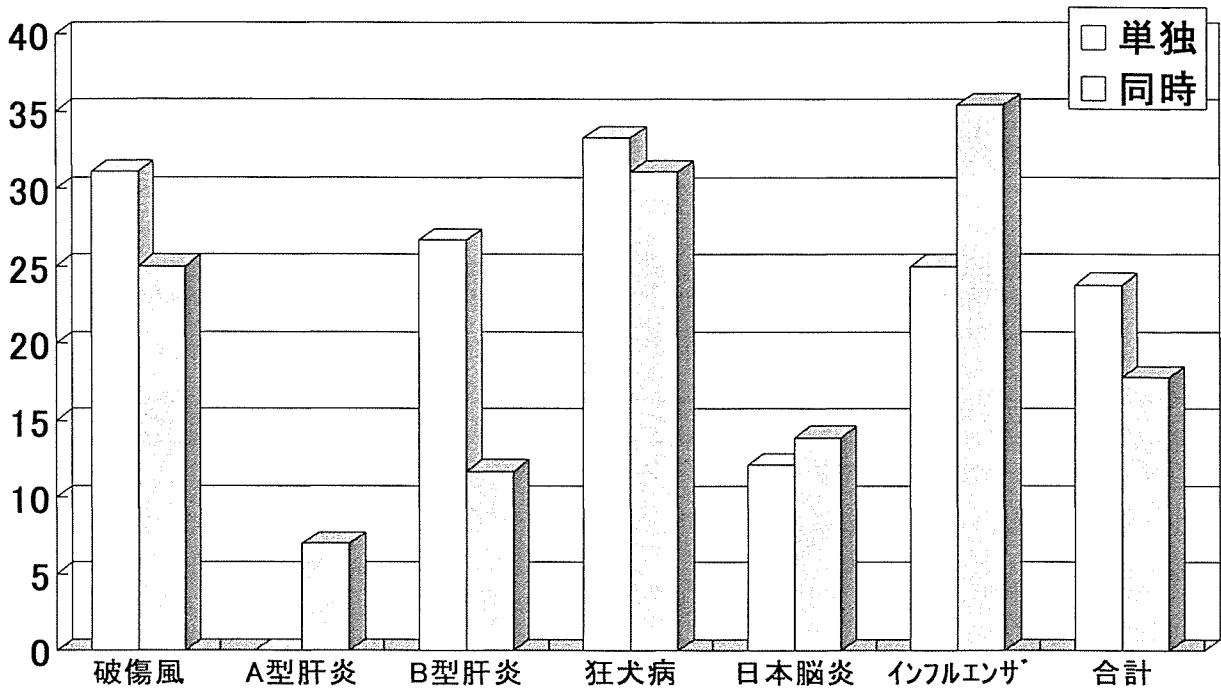
(医師が記入) ワクチン名: _____ _____回目 接種部位 (右、左)上腕(上、下) (皮下、経口)	該当□内に[V]	いつからいつまで	程度	医師メモ
	<input type="checkbox"/> なし			
	<input type="checkbox"/> 痛み →	/ ~ /	程度: (強い、弱い)	
	<input type="checkbox"/> 腫れ →	/ ~ /	最大径 cm(月 日)	
	<input type="checkbox"/> 発赤 →	/ ~ /	最大径 cm(月 日)	
	<input type="checkbox"/> 痒み →	/ ~ /	程度: (強い、弱い)	
	<input type="checkbox"/> その他 →	/ ~ /	内容()	

(医師が記入) ワクチン名: _____ _____回目 接種部位 (右、左)上腕(上、下) (皮下、経口)	該当□内に[V]	いつからいつまで	程度	医師メモ
	<input type="checkbox"/> なし			
	<input type="checkbox"/> 痛み →	/ ~ /	程度: (強い、弱い)	
	<input type="checkbox"/> 腫れ →	/ ~ /	最大径 cm(月 日)	
	<input type="checkbox"/> 発赤 →	/ ~ /	最大径 cm(月 日)	
	<input type="checkbox"/> 痒み →	/ ~ /	程度: (強い、弱い)	
	<input type="checkbox"/> その他 →	/ ~ /	内容()	

(医師が記入) ワクチン名: _____ _____回目 接種部位 (右、左)上腕(上、下) (皮下、経口)	該当□内に[V]	いつからいつまで	程度	医師メモ
	<input type="checkbox"/> なし			
	<input type="checkbox"/> 痛み →	/ ~ /	程度: (強い、弱い)	
	<input type="checkbox"/> 腫れ →	/ ~ /	最大径 cm(月 日)	
	<input type="checkbox"/> 発赤 →	/ ~ /	最大径 cm(月 日)	
	<input type="checkbox"/> 痒み →	/ ~ /	程度: (強い、弱い)	
	<input type="checkbox"/> その他 →	/ ~ /	内容()	

(医師が記入) ワクチン名: _____ _____回目 接種部位 (右、左)上腕(上、下) (皮下、経口)	該当□内に[V]	いつからいつまで	程度	医師メモ
	<input type="checkbox"/> なし			
	<input type="checkbox"/> 痛み →	/ ~ /	程度: (強い、弱い)	
	<input type="checkbox"/> 腫れ →	/ ~ /	最大径 cm(月 日)	
	<input type="checkbox"/> 発赤 →	/ ~ /	最大径 cm(月 日)	
	<input type="checkbox"/> 痒み →	/ ~ /	程度: (強い、弱い)	
	<input type="checkbox"/> その他 →	/ ~ /	内容()	

単独接種と同時接種の局所副反応出現率



成人局所副反応出現率(単独接種+同時接種)

