

表 1 4種類のタンパク結合型 Hib ワクチン

慣用名	商品名 (製造会社)	キャリアタンパク	多糖の量	多糖のポリマー サイズ	認可年
PRP-D	ProHIBIT (Sanofi pasteur)	ジフテリアトキソイド	25 μ g	中	1987
HbOC PRP-CRM	HibTITER (Wyeth)	ジフテリア変異毒素	10 μ g	小 (オリゴサッカライド)	1988
PRP-OMP	PedvaxHIB (MSD)	髄膜炎菌外膜タンパク	15 μ g	中	1989
PRP-T	ActHIB (Sanofi pasteur)	破傷風トキソイド	10 μ g	大	1992

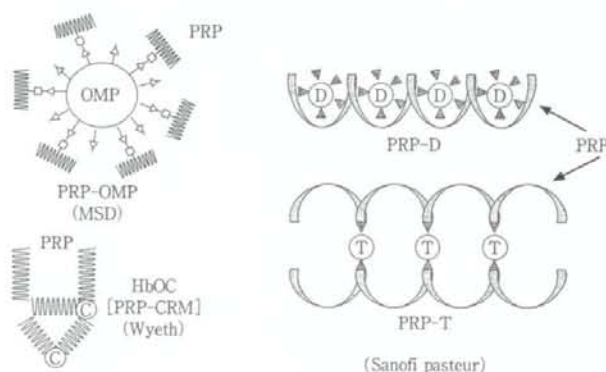
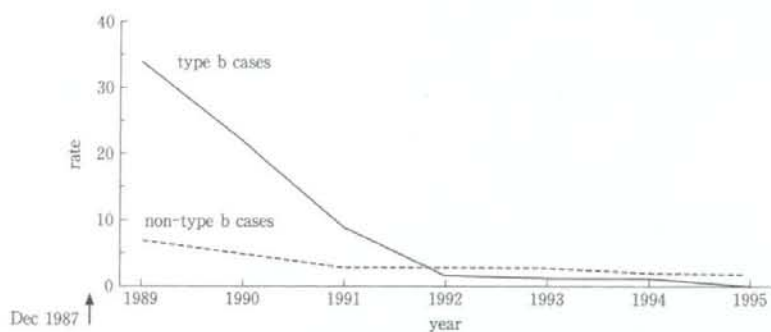


図 1 4種のタンパク結合型 Hib ワクチン

図 2 米国における Hib ワクチン導入の効果(文献²⁾より引用)
Hib 感染症の罹患率が導入前の 1/100 に激減。

2. 我が国の Hib 髄膜炎

我が国における Hib 感染症の推移は上原がま

とめているが²⁾, 1994 年の後方視的全国調査の後, 1996-98 年に全国 6 道県での小児の細菌性髄膜炎の前向き調査が 2 回行われた。その結果,

表2 Hib ワクチンの開発経緯

1994	細菌性髄膜炎疫学調査(レトロスペクティブ)
1996-98	細菌性髄膜炎疫学調査(プロスペクティブ×2) →Hib 髄膜炎 罹患率=8.6-8.9人(対5歳未満10万人) →年間約600人, 約30%が予後不良(死亡, 後遺症)
2000-02	治験(ブリッジング試験, 19施設, 122例) →高い免疫原性(抗体保有率100%)および安全性を確認
2003	厚生労働省へ承認申請
2007	1月に承認
2008	秋に発売予定

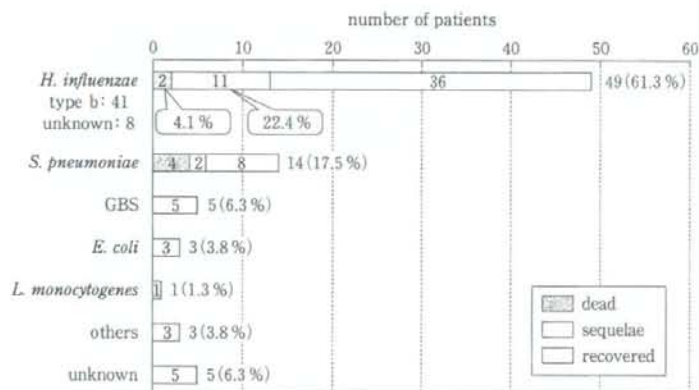


図3 前方視的調査における細菌性髄膜炎の起炎菌別症例数と予後
(合計80症例, 1996-97)(文献¹⁴⁾より改変)

Hib 髄膜炎は小児の細菌性髄膜炎の約60%を占め, 好発年齢は0歳を筆頭に年齢が上がるに従って低下し, ほとんどの症例が5歳未満であった。発症頻度は5歳未満小児人口10万人あたり8.6-8.9人であり, 死亡4.1%, 後遺症22.4%であった¹⁾(表2, 図3)。全国推計で年間約600人の発症である。最近報告された千葉県では, 2003年で小児人口10万人あたり6.1人, 2005年11.7人であった⁵⁾。

3. Hib ワクチンの国内開発

我が国では4種のHib ワクチンのうちPRP-T(商品名アクトヒブ: サノフィパスツール第一三共販売)の第3相臨床試験が2000-02年に行われた。19施設122例に対して接種され, 3回

11回(計4回)の皮下接種で感染防御レベルの抗体獲得率は100%で(図4), 問題になる副反応も観察されなかった⁶⁾(表3)。2003年に厚生労働省に対して承認申請が出された。審査は2004年に設立された独立行政法人医薬品医療機器総合機構の審査担当チームによって引き継がれ, 2007年1月末に承認された。Hib ワクチンの承認審査が遅れた理由には複数の要因が重なったと思われる。ワクチンサイドでは, 含有エンドトキシン量のWHO基準と国内のDPTワクチンなどの基準との擦り合わせがなされたこと, 米国産牛材料をHib菌の培養過程で使用していること(BSE問題)などがあった。それに加え, 生物系審査員数の不足や他のワクチンの審査が入ってきたことなどがあったと想像される。

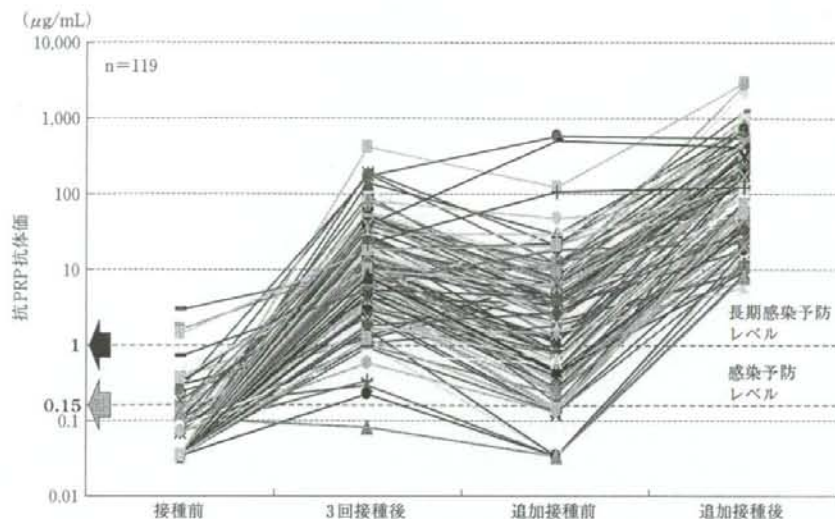


図4 アクトヒブの免疫原性：抗体価の推移

表3 アクトヒブの安全性：主な副反応発現率
(接種7日後まで)

接種時	1回目	2回目	3回目	4回目	
評価例数	122	121	121	118	
発熱(≥37.5℃)	1.6%	2.5%	4.1%	1.7%	
局所反応	発赤(≥5cm)	6.6%	0.0%	3.3%	4.2%
	腫脹(≥5cm)	2.5%	0.8%	1.7%	2.5%
	硬結(≥5cm)	0.0%	0.8%	0.8%	1.7%

承認後市販まで更に1年半以上という長い時間がかかったが、我が国のユーザーの目に耐えうる品質の確保に手間取ったようである。本誌刊行頃には市販されていると期待する。

この間、Hib髄膜炎による健康・生命・社会的損失とHibワクチンの医療経済性の調査が行われ、接種率90%、1回の接種料金を7,000円と仮定して社会的損失がワクチン費用を約80億円上回る結果であった⁷⁾(表4)。

4. Hibワクチンの性状

Hib1482株の培養液から抽出精製したPRPと、破傷風菌の培養液から分離精製した破傷風毒素

(T)を、ホルマリン無毒化して共有結合させたPRP-T原液に、希釈液(トロメタロール、精製白糖、pH調整剤)を加えて凍結乾燥した製品である。使用時には添付の注射器に充填されている溶剤0.5mLで溶解してよく振り混ぜ、全量を注射器に吸って皮下接種する。

5. 接種スケジュール

生後2カ月以上5歳未満の者に皮下接種する。標準的には初回免疫として2-7カ月未満の間に、4-8週間隔(3週間隔でもよい)で0.5mLを3回皮下接種する。おおむね1年の間隔を置いて1回追加免疫する。初回免疫が7カ月以上12カ月未満の場合には初回免疫を2回に減らしてもよいが、おおむね1年後に追加免疫する。接種開始が1歳以上5歳未満の場合には通常1回接種する。

ポリオやBCGなどの生ワクチンを受けた者は通常27日以上、他の不活化ワクチンを受けた者は通常6日以上の間隔を置いて接種する。ただし、医師の裁量で他のワクチンと同時接種できる(混合して接種してはならない)。実際的にはDPTワクチンと接種時期や回数ほぼ重

表4 Hib ワクチンの費用対効果分析の結果

	Hib ワクチン		差
	導入していない場合	導入した場合	
効果関連			
Hib 髄膜炎患者数	478 人	56 人	-422 人
後遺症発生数	67 人	8 人	-59 人
死亡者数	22 人	3 人	-19 人
費用関連			
疾病負担	414 億円	49 億円	-365 億円
予防接種費用	0 円	283 億円	+283 億円
総費用	414 億円	332 億円	-82 億円

(文献¹⁾より引用)

なるので、片腕にDPTを定期で接種し、他方にHibワクチンを任意で接種することができる。その際に生じた副反応で、どちらのワクチンによるものか不明の場合には予防接種法による救済が可能であろう。

6. 今後の見通し

Hib ワクチンは任意接種としてスタートし、DPT ワクチンとの同時接種も含め、効果と副反

応を市販後調査する。Hib 髄膜炎の怖さとワクチンの有用性や必要性を国や国民に広く強く訴え続け、定期接種化を目指しての議論や要望も続けていくことになろう。‘細菌性髄膜炎から子どもたちを守る会’の活動も活発である⁹⁾。Hib ワクチンのルーチン化は抗菌剤の適正使用の促進につながり、更に肺炎球菌ワクチンも導入されれば小児救急医療に劇的な変化をもたらす可能性がある⁹⁾。

■ 文 献

- 1) 武内 一ほか：インフルエンザ菌、肺炎球菌髄膜炎の早期スクリーニングの可能性。日児誌 110: 1401-1408, 2006.
- 2) CDC: Progress toward elimination of Haemophilus influenzae type b disease among infants and young children—United States, 1987-1995. MMWR 45: 901-906, 1996.
- 3) 上原すゞ子：日本における Hib 感染症のこれまでの推移。小児感染免疫 10: 197-203, 1998.
- 4) 加藤達夫ほか：わが国における Hib 髄膜炎の発生状況—1996-1997 年のプロスペクティブ調査結果—。小児感染免疫 10: 209-214, 1998.
- 5) 石和田稔彦ほか：インフルエンザ菌による小児全身感染症罹患状況。日児誌 111: 1568-1572, 2007.
- 6) 富樫武弘ほか：Hib ワクチン。臨床と微生物 32: 511-516, 2005.
- 7) 神谷 齊ほか：インフルエンザ菌 b 型髄膜炎の疾病負担と Hib ワクチンの費用対効果分析。日児誌 110: 1214-1221, 2006.
- 8) <http://www.k4.dion.ne.jp/~zuimaku/a1.html>
- 9) 南武 嗣：海外小児プライマリケア印象記。日本医事新報 4273: 41-45, 2006.

現在の予防接種の問題点
および今後の展望

宮崎 千明

月刊 臨牀と研究 別冊

平成 20 年 9 月 発行

第 85 卷 第 9 号

私の診療経験から

現在の予防接種の問題点
および今後の展望

宮崎 千 明

はじめに

わが国における予防接種は、種々の事情により21世紀に入って世界の潮流から遅れをとってきた。一方でBCGの乳児への直接接種など2005年頃から種々の変更も行われていた。そのような中で、2008年4月から、中学1年生と高校3年生を対象に麻疹と風疹の2回目のワクチン接種が始まり、わが国における麻疹排除計画が本格的に始動した。今秋にはインフルエンザ菌b型(Hib)ワクチンが発売予定である。これら新しい動きを紹介しながら、日本のワクチンと予防接種行政がかかえる課題と今後の展望について述べたい。

I. 麻疹排除計画

WHO西太平洋地域(WPRO)は2012年までに地域からの麻疹排除を決議した。日本もWPROに属しており、麻疹排除計画を2007年に策定した。その骨子は、定期接種のより徹底した積極的勧奨、任意接種の推奨、評価体制の確立、麻疹発生時の迅速な対応、実施体制の確立の5本柱である。

第一に、麻疹・風疹混合(MR)ワクチンを1歳と小学校入学前の1年の2回定期接種するが、その接種率を高く保つことが最も重要である。第二に、麻疹・風疹ワクチン接種1回世代への2回目の接種機会の付与である。予防接種法によって、2006年4月から麻疹を含むワクチンは2回接種と定められているが、まだ1回のみ接種だった世代の児童や生徒が多数残っている。この世代に対して、補足的に2回目の接種を受ける機会を設けた。具体的には、中学1年生と高校3年生に該当する年齢の対象者にMRワクチンの接種を行い、これを5年間継続する(表)。2回接種を受けていない世代は2008年4月に小学校3年生になる児童までなので、5年間の取り組みで現在の高校3

福岡市立西部療育センター センター長(小児科)

年生以下すべての児童・生徒が2回接種を受ける機会を有することになる。

また、国や都道府県は麻疹排除委員会(会議)などを設置して計画の進捗状況を監視することになる。今回は文科省の協力も仰ぎ、就学時やその他の学校検診でのチェックと勧奨、児童生徒の接種率の把握などが行われる。大学入学時のワクチン歴や抗体価の証明、学校負担でのMRワクチンの接種などの自主的な動きもさかんにになっている。

また、2008年1月から麻疹と風疹は定点報告から全数報告になった。現状では地域的小流行がみられ、毎週数百例の報告が上がっている。患者の年齢層は学齢期から若年成人が多く、2007年来の流行パターンを継承している。成人へは任意接種での推奨になるので、なお流行状況の監視と早期対応が望まれる。

II. インフルエンザ菌b型(Hib)ワクチン

小児の細菌性髄膜炎起炎菌の約6割を占めるHibに対してワクチンが開発され、既に90ヶ国以上で定期接種化している。Hibワクチンを導入した国ではHib髄膜炎の劇的な減少(95%以上の減少)が観察されている。商品名アクトヒブ(仏からの輸入)は2007年1月に承認され、2008年秋に市販される予定である。任意接種で行われるが法による定期接種候補の一つである。接種スケジュールはDPTと同様で、DPTとの同時接種も行われるだろう。

III. 7価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV7)

小児の髄膜炎の2~3割を占める肺炎球菌には多数の型があるが、そのうち7型を含有するワクチンが(PCV7)海外で開発されており多くの国で承認されている。髄膜炎や肺炎などの侵襲性肺

表 2008～2012年度 麻しん・風しんワクチン定期予防接種対象者

第1期：生後12ヵ月以上24ヵ月未満の者				
第2期：5歳以上7歳未満の者であって、小学校入学前の1年間				
2008年度	2009年度	2010年度	2011年度	2012年度
2002/4/2～ 2003/4/1 生	2003/4/2～ 2004/4/1 生	2004/4/2～ 2005/4/1 生	2005/4/2～ 2006/4/1 生	2006/4/2～ 2007/4/1 生
第3期：中学1年生に相当する年齢の者（年度内に13歳になる者）				
2008年度	2009年度	2010年度	2011年度	2012年度
1995/4/2～ 1996/4/1 生	1996/4/2～ 1997/4/1 生	1997/4/2～ 1998/4/1 生	1998/4/2～ 1999/4/1 生	1999/4/2～ 2000/4/1 生
第4期：高校3年生に相当する年齢の者（年度内に18歳になる者）				
2008年度	2009年度	2010年度	2011年度	2012年度
1990/4/2～ 1991/4/1 生	1991/4/2～ 1992/4/1 生	1992/4/2～ 1993/4/1 生	1993/4/2～ 1994/4/1 生	1994/4/2～ 1995/4/1 生

※2000/4/2～2001/4/1 生まれの者および2001/4/2～2002/4/1 生まれの者は、それぞれ2006年度および2007年度の第2期定期予防接種対象者でした
<http://idsc.nih.gov/disease/measles/MR08-12.pdf>

炎球菌感染症 (IPD) の約7割をカバーできるとされ、PCV7を定期接種している米国では実際に7～8割の疾患減少が観察されている。わが国でも承認申請中であり、早ければ2009年に市販が期待される。さらに疾患のカバー率を上げるため、13価 (PCV13) ワクチンも開発され、日本を含め世界同時治験が行われている。

IV. 日本脳炎ワクチン

日本脳炎は予防接種法1類に規定されているが、マウス脳を原材料にした現行の不活化日本脳炎ワクチンは、接種後の重症急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) 症例認定後の2005年5月に、突然積極的勧奨が差し控えられ4シーズン目に入った。

一方、製造に脳を用いない新しい組織培養不活化日本脳炎ワクチン (Vero細胞を使用) の承認申請が国内2社から2005年にだされた。抗体反応は良好だったが局所反応等が現行品に比べ若干多かったため、抗原量の見直しを含めた再治験が求められた。1社は再度承認申請準備中で、早ければ2009年シーズンに上市が間に合う可能性も出てきた。

現行ワクチンも副反応率は高くないので、患者発生が多い九州、中四国では現行ワクチン接種を勧める医師も多い。十分な説明と承諾があれば現在でも定期接種可能であるが、ワクチン原液の製造が中止されているので、供給量に限界があり、

2008年シーズンは約100万本の供給が予定されている。

V. ポリオ

日本ではポリオ生ワクチン (OPV) で野生ポリオを排除した。疾患は0になったが、OPVの宿命であるワクチン関連まひ (VAPP) が低頻度ながら発生し続けている。ワクチン服用者のまひは370万接種に1例、接触者まひは440万接種に1例である (J J Infect Dis, 61: 100, 2008)。先進国ではワクチン麻痺を避けるため、不活化ポリオワクチン (IPV) が主流になっている。わが国でも生ワクチン株であるSabin 1, 2, 3株を用いたIPVが開発され、DPT-IPV混合ワクチンの治験が始まった。

VI. インフルエンザ

現行の不活化インフルエンザワクチンは発育鶏卵で増殖させたウイルス粒子をエーテル処理でエンベロープ (脂質膜) を除去したスプリットワクチンである。2001～02年シーズンから65歳以上の高齢者を対照に予防接種法の2類疾病として接種されており、接種率は約55%である。最近の米国でのメタアナリシスでは高齢者への接種は入院を27%、死亡を48%減少させ、ワクチン株と流行株の抗原性が大きくずれたシーズンでは有効性は低かったとしている (New Eng J Med, 357, 2007)。

一方、経鼻噴霧する低温馴化弱毒生インフルエンザワクチンが米国で開発され、2歳以上49歳までの健康な小児と成人に推奨されている。

VII. 新型インフルエンザ対策とワクチン

高病原性鳥インフルエンザ A (H5N1) の感染拡大とヒト感染例が続いている。また、A 香港型 (H3N2) が登場して30年以上経つため、ヒトの新型インフルエンザの登場が危惧されている。高病原性 H5N1 のヒト感染例の多くは鶏との接触があり、ヒト-ヒト感染が疑われる例はまだ少ないが、死亡率が6割を越えており、もし高病原性を保ったままヒト型のウイルスに変異して世界的大流行を起こすと大惨事になることが予想される。そこで、ヒト感染例から分離されたウイルスをもとにしたワクチン (プレパンデミックワクチン) 開発が世界的に進行している。

しかし H5N1 ウイルスを現行の方法で不活化ワクチン化してもヒトに対して抗原性が低いので、わが国では、全粒子型・アルミニウムアジュバント添加・不活化ワクチンが開発された。ベトナム株、インドネシア株などを用い、2007年度末までに原液として2千万ドーズが、さらに2008年度末までには1千万ドーズが追加備蓄予定である。H5N1には遺伝的に複数の亜種 (clade) があるが、最近の研究によりある程度の交差免疫が期待できそうなので、国は2008年4月16日に、厚生省の研究班 (班長: 国立病院機構三重病院庵原病院長) のもとで、指定医療機関や検疫所の職員らの希望者約6,000人にこのワクチンを予め接種することを決定した。さらにその結果を見て、社会基盤等をにやう職層など約1,000万人へのワクチン接種が検討される可能性がある。実際に新型インフルエンザが登場した場合にはその株を用いて「新型インフルエンザワクチン」の製造が開始されるが、実際に使用できるまでには約半年かかると見られている。

VIII. その他の既存ワクチン

BCGは2005年4月から6ヵ月未満の乳児に対してツベルクリン反応なしで接種を行うようになった。接種率は各市区町村の努力で高く保たれている。接種0~2日頃に見られ速やかに消褪する接種部位の発赤は真の「コッホ現象」ではない。

ムンプスワクチンは任意接種のため接種率は30

%程度に低迷しており、流行が持続している。ムンプスによる片側高度感音難聴率は、教科書では1.5~5万例に1例とされているが、近畿の外米小児科学会のグループ研究ではムンプス約千例に1例が見つかっている。世界的には麻疹・ムンプス・風疹混合 MMR ワクチンとして接種されている国が多い。国産 MMR ワクチンで問題になったワクチン髄膜炎の頻度は単抗原ムンプスワクチン接種約2,000例に1例程度で、ムンプス髄膜炎の2%前後の発症率よりかなり低いが、ムンプスワクチン髄膜炎問題を解決して MMR ワクチンの復活と定期接種化を期待したい。

水痘ワクチンが日本で開発され市場に出てから20年以上が経過した。米国では1歳以上の小児への水痘ワクチンの2回接種が勧奨されている。わが国では未だ任意接種であり、任意接種に補助金を出す自治体も現れてきたが、早期の定期接種化が望まれる。また高齢者に接種して帯状疱疹の予防を図る「帯状疱疹ワクチン」が開発された。これは高力価水痘ワクチンそのものであり、米国での大規模な野外接種で60%程度の予防効果が証明された。海外では MMR ワクチンに水痘を加えた MMRV ワクチンも開発されている。

IX. 海外で最近定期化されたワクチン

欧米では成人百日咳の増加に伴い、12歳前後に接種されるジフテリア・破傷風2種混合ワクチン (DT や Td) に代わって、百日咳を加えた3種混合ワクチン (Tdap など) を勧奨している。わが国でも2007年には四国の大学で流行して話題になったが、確実に成人例が増加しているので2期の DPT 化の議論を進めるべきである。

ヒトパピローマワクチン (HPV) は子宮頸癌等の予防ワクチンである。癌との関連性が強い16型と18型を含有する2価ワクチン、それらに加えて尖圭コンジロームと関連する6型、11型も含有する4価ワクチンの2種が開発され、後者は米国では思春期の女性を中心に定期接種勧奨が始まった。わが国でも若年女性を対象に臨床試験が行われている。

ロタウイルス経口生ワクチンは、数年前に導入された Rotashield が腸重積症の発生頻度上昇のため撤退した後、他の製剤 (RotTeq など) が開発され、米国では乳児期早期に接種するスケジュールが勧奨されている。

わが国でも類似の組織の立ち上げが期待されている。

もう一つの問題は、国内外のメーカーの違いである。日本は6~7の主要ワクチンメーカー合計で年間計約600億円、海外のメガファーマは1社で3,000億円のワクチン売り上げがある。当然新ワクチン開発への投資額も違う。治験も海外では数千~数万規模の臨床試験が行われている。日本に輸入する場合の海外データの取り扱いに関してはまだ明確な基準がなく、国家検定の方法も微妙に違っており、海外メーカーの日本への参入は今まで必ずしも容易ではなかった。さらに、わが国で最近新ワクチンが出にくかった背景には、国産MMR ワクチンの撤退や生物製剤を巡って国や担当者の責任を問う裁判が続き、マスコミもワクチンに批判的であったことなども影響していると思われる。

お わ り に

図に2008年4月現在のわが国の予防接種スケ

ジュールを示す。世界標準からみるとまだ少ないワクチン数しかない。感染症が国際化する中で、ワクチン産業側も、行政側も、審査サイドも、ユーザーである医療機関や国民も、国民の健康を守るという視点に立った理念の再構築と行動が求められている。

参考文献(情報)

最新情報を参照していただきたいのでネット上のサイトをご紹介します。

<http://idsc.nih.gov/vaccine/vaccine-j.html> (日本の予防接種)

<http://idsc.nih.gov/disease/measles/index.html> (麻疹排除計画)

<http://idsc.nih.gov/disease/JEncephalitis/index.html> (日本脳炎)

http://idsc.nih.gov/disease/avian_influenza/index.html (トリインフルエンザ)

<http://idsc.nih.gov/disease/influenza/05pandemic.html> (インフルエンザ)

<http://idsc.nih.gov/idwr/kanja/idwr/idwr2008/idwr2008-13.pdf> (百日咳)

<http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/acip-list.htm> (米国の予防接種)

シンポジウム1 第19回日本小児科医会セミナーから

「小児医療の大変動を予測する—Hib・肺炎球菌ワクチンの時代を前にして—」
Part 2 ワクチンの早期導入に向けて

ワクチンの有効性 そしてワクチン導入が遅れる訳

福岡市立西部療育センター長 宮崎 千明

日本小児科医会会報 別刷
第36号 (2008)

「小児医療の大変動を予測する—Hib・肺炎球菌ワクチンの時代を前にして—」

Part 2 ワクチンの早期導入に向けて

ワクチンの有効性 そしてワクチン導入が遅れる訳



福岡市立西部療育センター長 宮崎 千明

キーワード：Hibワクチン、肺炎球菌ワクチン、予防接種施策、ワクチン産業ビジョン、ACIP

Hibワクチン (PRP-T: アクトヒブ) は *Haemophilus influenzae* type b: Hibの荚膜多糖体と破傷風トキソイドを結合させたワクチンで、1992年にフランスで承認された。他の3種のHibワクチンも含め、各国で乳児への定期接種化が進み、Hib髄膜炎の劇的な減少が見られた。WHOも各国に導入を促し、現在107カ国で承認され、90カ国以上でルーチン接種に組み入れられている。

また、7価結合型肺炎球菌ワクチン (PCV7: プレベナー) は2007年8月時点で79カ国で承認され、17カ国でルーチン接種プログラムに組み込まれている。日本では2007年9月に承認申請が出され、現在審査中である。13価ワクチンも治験中である (表1)。

わが国のHib髄膜炎は、1996~1998年の前方視的調査で5歳未満人口10万人あたり年間8.6~8.9人 (年間約500~600人)、死亡や後遺症例が約30%とされた。アクトヒブは2000~2002年に国内第3相臨床試験が行われ、2003年に承認申請、2007年1月末に承認された。

治験開始の遅れ、申請から承認までの長さ (4年弱) には、表2に示すような様々な問題が原因としてあった。国内承認から1年以上たつが市販は遅れ、2008年秋以降の予定である。副反応に極めて敏感な日本市場向けに高品質ロットを十分量用意する必要があるためらしいが、迅速化と今後の安定供給を期待したい。また、市販後に750例以上を対象とした特定使用成績調査等が行われる予定である。さらに、接種スケジュールがDPTと同様なので、DPTとの同時接種の有効性と安全性を確認する計画があり、これらが定期接種化へのデータ収集になる。

Hibワクチンに限らず、最近15年間のわが国におい

るワクチンの開発や導入の遅れは、表3のように様々な要因が重なったと思われる。Hibワクチンの定期接種化への道筋も簡単ではないが、今後、予防接種行政を管轄する厚労省健康局結核感染症課主催の「予防接種に関する検討会」において定期接種化への議論がされるであろう。一方、ワクチンの許認可、安全性、安

表1 結合型Hibワクチン4種

慣用名	商品名 (製造会社)	キャリア蛋白	認可年	日本の 認可年
PRP-D	ProHIBiT (Sanofi pasteur)	ジフテリアト キソイド	1985	-
HbOC PRP-CRM	HibTITER (Wyeth)	ジフテリア変 異毒素	1988	-
PRP-OMP	PedvaxHIB (MSD)	髄膜炎菌外膜 蛋白	1989	-
PRP-T	ActHIB (Sanofi pasteur)	破傷風トキソ イド	1992	2007

結合型肺炎球菌ワクチン2種

PCV7 prevnar (Wyeth)	ジフテリア 変異毒素 CRM197	4, 6B, 9V, 23F 14, 18c, and 19F (7価)	IPDの カバー率 70%	2000年 認可	日本では 2007 年申請
PCV13 (Wyeth)	同上	7価+ 1, 3, 5, 6A, 19A, 7F (13価)	IPDの カバー率 90%	未認可	3相 治験中 (併用時)

IPD: 侵襲性肺炎球菌感染症

表2 なぜHibワクチンの導入が遅れたか

- Hib 髄膜炎の頻度が欧米より低く、疫学も不足し、疾患の重要度の認識の薄さ
- 海外からの輸入ワクチン
- 小児対象のワクチンの臨床試験の困難さ
- 審査体制の不足
- 日本の品質基準 (米国産ウシ材料、エンドトキシン量、溶解後の沈殿、パッケージング等) への対応
- 他ワクチンの審査が一時優先
- 海外製造から日本の国家検定・市販まで1年~1年半~
- 日本における小児用ワクチンは、少子化、任意接種の低接種率、定期接種化の道筋が不透明、高治験コスト、日本の品質基準への対応が必要などの理由で、採算性、事業性が低いとの海外メーカーの認識

Chiaki Miyazaki (福岡市立西部療育センター)
〒819-0005 福岡県福岡市西区内浜1-5-54

表3 なぜワクチン開発・承認・定期化が遅れるか

- 予防接種行政の縦割り
 - ・ 感染症対策 (健康局 結核感染症課) : 予防接種検討委員会 (04 ~)
 - ・ ワクチン (医薬食品局 血液対策課) : ワクチン産業ビジョン推進委員会 (07 ~)
- 基礎データの不足 (疫学等)
- 国内メーカーの財力・開発力不足
- 外資系企業の経験不足・投資意欲不足
- 新薬審査・国家検定
 - ・ 医薬品医療機器総合機構 (PMDA) の体制 (海外成績の取り扱い、生物製剤基準の問題も)
 - ・ 国立感染症研各部署 (国家検定担当) の体制
- 国・自治体の財源不足
- 副反応重視の国・司法・マスコミ・世論

表4 日本のワクチンの行方

- 恒常的、包括的、定期的な議論の場の設置 (日本版 ACIP)
- ワクチン別、横断的問題別のワーキンググループの構築
- 定期化への道
 - 疾病疫学・疾病負担・ワクチンの有効性・安全性、医療経済性・安定供給、国内接種経験などが必要
- ルーチンの予防接種を広げ、接種率を上げるには…
 - ・ 予防接種法での定期接種の範囲拡大化
 - 学会活動・市民運動・マスコミ報道・予算獲得・政治力
 - ・ 予防接種法にこだわらない考えも…
 - ・ ワクチン接種を公的委員会や学会で勧奨
 - ・ 小児保健法の制定・次世代育成を財政基盤に
 - ・ 健康保険でカバー
 - ・ 定期・任意を問わず、広く軽い自己負担
 - ・ 健康被害補償の再考 (認定基準と基金)
- ワクチン業界の再編も

定供給などは同省医薬食品局が担当し、現在、血液対策課が「ワクチン産業ビジョン推進委員会」を主催している。新ワクチンの審査は独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA) が、国家検定は国立感染症研が行う。日本の予防接種施策における最大の問題は、米国CDCが主催するACIP (Advisory Committee on Immunization Practices) のように、これらの部署を統合して総合的な感染症予防対策、ワクチン施策を定期的に検討し、政策提言するシステムがないことである。今後日本版ACIPの設立が求められる (表4)。

各種ワクチンの早期導入と定期接種化のためには、①学会レベルで国に要望をだす、②世論を喚起する、③定期接種化に必要と思われるデータ構築に積極的に協力する、などが必要であろう。

Hibワクチンをはじめ、新たに登場するワクチンの

表5 Hibワクチンや肺炎球菌ワクチン時代の変化

- 国内外のワクチンギャップが国民に明らかに
- ワクチン効果 (必要性) の報道が増加
- 定期接種化への道筋の議論
- 多種ワクチンの同時接種 (DPT + Hib など)
- ワクチンの混合・多価化の動き (DPT-IPV など)
- 罹患者を定期接種対象から除く規定の廃止
- 学会活動への期待 (小児科関連3学会の協議会「三者協」の定期開催や提言、勧告など)

表6 現在国内で導入、開発予定のワクチン

- 輸入ワクチン
 - ・ Hib ワクチン 2007年1月承認→08年秋以降発売
 - ・ PCV7 承認申請
 - ・ PCV13 価ワクチン 世界同時3相治験
 - ・ MMR ワクチン 承認申請中 (2003年~)
 - ・ HPV ワクチン 3相治験・一部申請?
 - ・ ロタウイルスワクチン 治験開始
- 国産ワクチン
 - ・ 新型インフルエンザ対策用プレバシデミックワクチン 2社承認。備蓄。6,000人治験と小児治験
 - ・ 組織培養不活化日本脳炎ワクチン 1社追加治験終了・申請準備、1社追加治験中
 - ・ DPT-IPV ワクチン (一部輸入) 治験開始
 - ・ A型肝炎ワクチン 小児への適応拡大は?

費用をどう捻出するかも今後の大きな課題である。予防接種法に定める疾患を広げることの他、小児保健法の成立を図り次世代育成予算から捻出する、健康保険でまかなう等の案が考えられ、今後の活発な議論が必要である。

一方、Hibワクチンや肺炎球菌ワクチンの国内導入に呼応するかのようになり、社会的状況も変化してきた (表5)。わが国の予防接種の遅れが明らかになり、マスコミもワクチンの効果 (疾病の怖さ) を強調する記事を多く載せるようになった。複数ワクチンの同時接種や多価ワクチンの流れも見えてきた。

最後に、現在わが国に導入された (近々されようとしている) ワクチンを表6に示したが、海外メーカーの輸入品が際だってきた。国内メーカーの尚一層の奮起も期待したい。

Japanese Encephalitis Vaccine

JMAJ 51(3): 175-180, 2008

Chiaki MIYAZAKI

Japanese Encephalitis Vaccine

JMAJ 51(3): 175–180, 2008

Chiaki MIYAZAKI*¹

Throughout each year of the 1960s Japan had several thousand patients with Japanese encephalitis. In 1954, the national government began to take extensive measures aimed at susceptible individuals by administering an inactivated Japanese encephalitis vaccine. The number of patients decreased to less than 10 per year in and after 1992. After 1990, the genotype of the prevalent strain changed from the previous type 3 to type 1. The decrease in the number of patients may be attributable not only to the efficacy of routine vaccination in children under the Immunization Law but also to the influences of changing lifestyle and environment. The rate of seroconversion from negative to positive results in pigs, the animal in which the virus is amplified, remains high every year. The government suspended its aggressive recommendation for Japanese encephalitis vaccination in May 2005, soon after a 14-year-old patient with severe acute disseminated encephalomyelitis that was linked to a booster inoculation of Japanese encephalitis vaccine was recognized as resulting from the vaccine. Over the subsequent 3 years, the numbers of susceptible children have been accumulating. A new type of inactivated Japanese encephalitis vaccine produced using a culture cell line (Vero cells) has been developed to replace the current vaccine that is produced using the mouse brain, and a clinical trial of this vaccine is now underway. When this vaccine is approved, the national government intends to resume its recommendation of the vaccination. The new vaccine is expected to be approved in 2009.

KEY WORDS: Japanese encephalitis, Japanese encephalitis vaccine, Acute disseminated encephalomyelitis, Tissue-cultured vaccine

Introduction

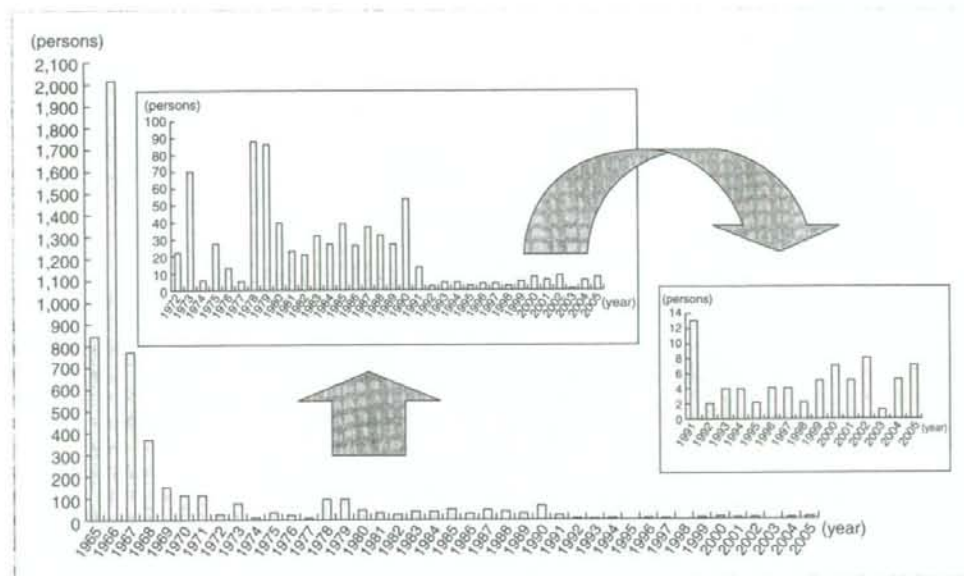
In Japan, several thousand patients were affected by Japanese encephalitis every year during the 1960s. However, since 1992, the number of patients per year has remained at fewer than 10 (Fig. 1).¹ The Japanese government discontinued its aggressive recommendation of the current Japanese encephalitis vaccine in May 2005, and abandoned the third stage of the routine vaccination program in July of the same year.² A new tissue-cultured inactivated vaccine, which was expected to appear soon, is not yet available. The current status and future prospects of vaccination against Japanese encephalitis will be described below.

Japanese Encephalitis and Its Virus

Although the incidence of symptomatic Japanese encephalitis is low, and there is no human-to-human transmission, it is a severe disease that causes death in 17% of those affected and sequelae in 48.5% of patients, according to the Japanese statistics.³ The virus, which is amplified in pigs, is transmitted to humans by the mosquito *Culex tritaeniorhynchus*. The positive conversion ratio for the antibody is high every year, particularly among pigs in western Japan, reflecting a substantial presence of the virus in this country.² Recent isolates include a new type I as well as the conventional type III.^{4,5} The recent marked decrease in the number of patients with this infection seems to be largely attributable to the decreased

*1 Director, Fukuoka-West Rehabilitation Center for Children, Fukuoka, Japan (fseiburc-miya@jcom.home.ne.jp).

This article is a revised English version of a paper originally published in the Journal of the Japan Medical Association (Vol.135, No.10, 2007 pages 2179–2183).



(Cited from Taya K, et al. Pediatrics of Japan 2006;47:289-295)

Fig. 1 Reported number of patients with Japanese encephalitis
From Infectious Diseases Weekly Report. The figure for 2005 is provisional.

exposure to the virus resulting from social factors, including a decrease in the *Culex tritaeniorhynchus* population, a marked decrease in piggeries, and the spread of air conditioners, as well as the effect of preventive vaccination.¹

Withholding of Aggressive Recommendations for the Current Japanese Encephalitis Vaccine and the Abolition of Third-stage Inoculation

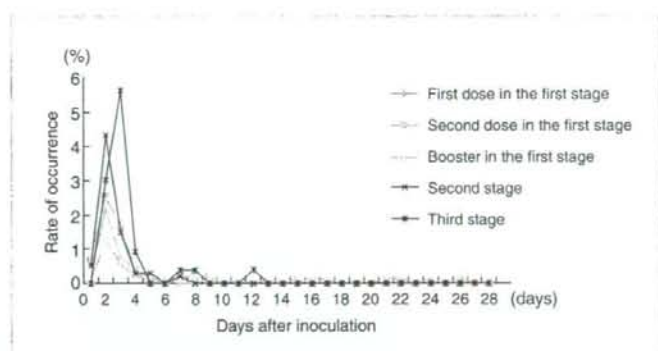
The Japanese government issued a notice on May 30, 2005, that its aggressive recommendation of the current Japanese encephalitis vaccine be withheld, following the fact that the Ministry of Health, Labor and Welfare affirmed a causal relationship between the Japanese encephalitis vaccine and severe cases of acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) occurring after third-stage (age of 14–15 years) inoculation of the vaccine. The government explained that its decision was made in consideration of the following factors. Japanese encephalitis currently occurs in only a few persons of advanced age annually, shows hardly any incidence in children, and has

the attributes of personal immunity rather than mass immunity. In all, 13 cases (including 4 severe cases) of ADEM have been recognized as a result of the vaccination since 1991, and the severity of these cases should be noted.

In addition, the government discontinued third-stage inoculation of Japanese encephalitis vaccination on July 29 of the same year. This act was based on the fact that there were almost no patients in the late teens despite the fact that the vaccination rate for the third stage was only 50%. Japanese encephalitis vaccines may be given to children as if requested at both the first stage (6 months to less than 90 months after birth) and the second stage (9 years to less than 13 years) in the form of routine vaccinations if their guardians provide consent based on thorough information. However, currently, these vaccinations are seldom undertaken.

Efficacy and Adverse Effects of the Vaccine

The Japanese encephalitis vaccine currently available is produced by inactivation and purifi-



(Report of the results of a survey on health status after preventive vaccination, by the Ministry of Health, Labor and Welfare)

Fig. 2 Local reaction after inoculation of the Japanese encephalitis vaccine (fiscal 2003)

Table 1 Reported adverse reactions after Japanese encephalitis vaccination

	Total	Within 24 h	1-3 days	4-7 days	8-14 days	15-28 days	29 days or more
Total	825	611	153	26	17	14	4
1 Immediate systemic reaction	252	224	26	1	1		
1A Anaphylaxis	122	119	3				
1B Generalized urticaria	130	105	23	1	1		
2 Encephalitis, encephalopathy	32	1	7	9	6	7	2
3 Convulsion	45	27	11	2	4	1	
4 Motor dysfunction	3	1				2	
5 Other neurological disorders	25	14	3	5	2	1	
6 Abnormal local swelling	12	10	2				
7 Generalized eruption	44	30	13				1
8 Fever of 39°C or more	161	107	48	3	3		
9 Other abnormal reactions	65	56	6	1		1	1
10 Unrelated cases	186	141	37	5	1	2	

[Ministry of Health, Labor and Welfare report of adverse reactions after vaccination (fiscal 1996-2004)]

cation of the virus, using mouse brains infected with the virus (Beijing strain).⁵ This vaccine achieved an efficacy rate of 81-91% in large-scale field trials carried out in Taiwan and Thailand. A historical review of changes in the preventive

vaccination policy, the amount of vaccine supplied, and the incidence of patients by age also demonstrated the efficacy of the vaccine.⁶ At least three inoculations of the currently available vaccine seem to allow the persistence of the neu-

Table 2 Incidence of ADEM after Japanese encephalitis vaccine

	Stage of routine vaccination (age)	First stage (3-7)	Second stage (9-12)	Third stage (14-15)	Total
No. of reported cases of ADEM	1994-2006 (13 years)	14 1/3 million	1 1/10 million	6 1/1.2 million	21 (1/2.6 million doses)
No. of recognized health hazard cases of ADEM	1989-2006 (18 years)	10 1/5 million	0	6 1/1.8 million	16 (1/4.8 million doses)
Annual No. of inoculations		2.8 million	0.8 million	0.6 million	4.2 million doses

* No. of inoculation and incidence of ADEM are round numbers.

(National Institute of Infectious Diseases, Infectious Disease Surveillance Center)

tralizing antibody at a level 10-fold the protective antibody level.⁷

A common adverse effect is local reactions, whose incidence increases with increased numbers of inoculations. The incidence of immediate general reactions decreases, and the incidence of local reactions decreases by half, by removing, reducing, or replacing the additives gelatin and thimerosal (Fig. 2).⁸

ADEM occurs relatively frequently in children. This condition is an acute, transient encephalitis characterized by demyelination of the central nervous system following viral or bacterial infection or vaccination. Several surveys conducted by a Research Group of the Ministry of Health, Labor and Welfare⁹⁻¹² revealed that ADEM in children occurs at a mean age of 6-7 years, is slightly more frequent in boys, shows no clear seasonality, and has a relatively good vital prognosis. Patients with post-infectious ADEM account for about 70% of all patients. The annual incidence is 0.33-0.64 per 100,000 children 15 years of age or younger, and the total number of patients per year is estimated at about 60-100.

Table 1 shows the reported cases of adverse reactions to Japanese encephalitis vaccination (there might be erroneous inclusions because no definite causal relation was required) during the 9-year period between fiscal 1996 and 2004.¹³ The 32 cases of encephalitis or encephalopathy are shown in the table. Based on the total number of vaccinees, the incidence of reported ADEM is approximately one per 2,600,000 inoculations, and the incidence of a recognized health hazard is less than one per 4,000,000 inoculations (Table 2). Since there is a wide variation in the period from

inoculation to onset among individual cases, it is difficult to identify any causal relationship. According to an analysis of the relationship between the number of vaccinees at each stage of vaccination and reported cases of encephalitis or encephalopathy, the risk of ADEM (including erroneous cases) is likely to be high in children in the third stage (Table 2).

Current Status of Tissue-cultured Vaccine Development

When the national government halted aggressive recommendation of the current Japanese encephalitis vaccine, it stated that recommendation of Japanese encephalitis vaccination was slated to be resumed when the development of a presumably safer tissue-cultured vaccine became available and its supply secure. The current vaccine is highly purified, and is considered to have only a trace amount of myelin basic protein. Therefore, there is no definite evidence that the brain tissue component is the cause of ADEM following vaccination. However, the current vaccine is necessarily subject to theoretical concerns and discussions of its responsibility for causing ADEM as long as infected mouse brains are used as the source.

Much is expected from the development of a tissue-cultured Japanese encephalitis vaccine, which would preclude contamination by unknown pathogens, protect the rights of animals, and secure a steady supply.¹⁴ At present, two domestic companies are applying for approval of tissue-cultured inactivated vaccines produced using Vero cells. These vaccines achieve a favorable

increase in antibody titer, but can cause rather frequent local reactions, requiring additional clinical trials. It seems that one or a few more years will be required before a tissue-cultured vaccine becomes commercially available.

Long-term Effects of Discontinuation of Japanese Encephalitis Vaccination

To examine the long-term effects of discontinuation of the third stage of vaccination and suspended aggressive recommendation of the first and second stages of vaccination, it is necessary to observe the trend of the virus among pigs and transmitting mosquitos, the pathogenicity of wild strains of the virus, antibody prevalence by locality and age group, occurrence of acute encephalitis or meningitis of unknown etiology, and the overall trend of patient infection throughout Asia.

Since the infection rate is low (an annual infection rate of 0.07% among young children, estimated from the results of preinoculation serum antibody test in participants in clinical trials of tissue-cultured vaccines), a lack of Japanese encephalitis vaccination may not cause an instant, sharp increase in pediatric patients. However, it is well known that about one million susceptible children accumulate each year. The risk of infection should increase gradually among individuals of age groups characterized by increased outdoor activities during the evening hours in summer and autumn. As a result of these circumstances, the Japan Pediatric Society submitted a written inquiry and demand to the Japanese government in July 2006, inquiring as to how the government plans to address these issues in the future (see the home page of the Society: <http://www.jpeds.or.jp/saisin-j.html>). On August 31 of the same year, the Japanese government gave notice to local governments that they cannot refuse to provide routine vaccination against Japanese encephalitis to children if their guardians request such vaccination, even though the aggressive recommendation for Japanese encephalitis vaccination remains suspended. Readers are referred to a related document, an explanatory leaflet about the Japanese encephalitis vaccine, because the Japanese government's view on Japanese encephalitis and ADEM is expressed in the leaflet.

Since the advent of a new vaccine is being delayed, some doctors, particularly those in clinical practice in areas showing a high prevalence of the virus, have begun to recommend inoculation of the current vaccine again, going beyond the position of the national government. There is no doubt that attaining basic immunity lowers the risk of developing Japanese encephalitis. It is hoped that the Japanese government will take measures to relieve individuals who exceed the target age of routine vaccination during this period of discontinuation of the aggressive recommendation. Vaccination against Japanese encephalitis (primary or booster inoculation) is desirable before traveling or residing overseas because tens of thousands of individuals are affected every year in Southeast Asia, China, India, and other countries.¹

Relation with West Nile Fever

The virus responsible for West Nile fever/encephalitis, whose epidemics have been seen in the US since 1999, belongs to the Flavivirus family, together with the Japanese encephalitis virus. These viruses are closely related to each other from the antigenic aspect, and both are classified as belonging to the Japanese encephalitis serotype group. The infection cycle of the West Nile virus is maintained by birds and mosquitos. *Culex tritaeniorhynchus* may be the major transmitting mosquito in Asian areas. It is possible that an epidemic of this infection could spread to Japan through birds flying here from Southeast Asia. Although the results of some animal experiments suggest that the Japanese encephalitis vaccine has a preventive effect against this infection, a West Nile virus vaccine seems to be necessary from a practical viewpoint.

Conclusion

There is an urgent need to collect scientific information about epidemics in Asian areas, including Japan, to examine seroepidemiology, virus prevalence among pigs and transmitting mosquitos, viral variation (genotype and pathogenicity), and the efficacy and safety of a new vaccine. It will be desirable to reconstruct vaccination strategies based on such information.

1. Taya K, Arai S, Sato H et al. Epidemiologic status of Japanese encephalitis in Japan. *Pediatrics of Japan*. 2006;47:289-295. (in Japanese)
2. Miyazaki C. Present status of Japanese encephalitis vaccine in Japan. *Pediatrics of Japan*. 2006;47:311-318. (in Japanese)
3. Kimura M, Hirayama M, Sakai H. *A Guide to Vaccination* (10th ed.). Tokyo: Kindai Shuppan Co., Ltd.; 2005:244-264. (in Japanese)
4. Morita K. Epidemiologic status of Japanese encephalitis in Asia. *Pediatrics of Japan*. 2006;47:296-302. (in Japanese)
5. Infectious Disease Surveillance Center, National Institute of Infectious Diseases: Japanese encephalitis 1999-2002. *Infectious Agents Surveillance Report*. 2003;24:149-150. (in Japanese)
6. Miyazaki C. Efficacy of Japanese encephalitis vaccine. In: Sakai H ed. *New "All about Vaccination."* Tokyo: Shindan To Chiryosha Co., Ltd.; 1997:243-258. (in Japanese)
7. Okada K. Frequency of vaccination: diphtheria-pertussis-tetanus vaccine and Japanese encephalitis vaccine. *Japanese Journal of Pediatrics*. 2001;54:1599-1606. (in Japanese)
8. Tuberculosis and Infectious Diseases Control Division of the Health Service Bureau, Ministry of Health, Labor and Welfare. *Report of the Results of Survey on Health Status after Preventive Vaccination (fiscal 2003 and other years)*. (in Japanese)
9. Miyazaki C. Adverse reactions to preventive vaccination: acute neurological diseases. *Journal of Pediatric Practice*. 2005;67:2056-2062. (in Japanese)
10. Torisu H, et al. Epidemiologic study of acute disseminated encephalomyelitis and its related diseases in children. *The Fiscal 2003 General and Segmented Reports of the Study on Immune-related Neurological Diseases* [supported by the Health and Labor Sciences Research Grant (study project for intractable diseases control)]. 2004:86-89. (in Japanese)
11. Miyazaki C, et al. Characteristic features of acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) found in the AND 7 study. *The Fiscal 2005 Report of the Study on Measures for Securing the Quality of Vaccines to Achieve Enhanced Safety* [supported by the Health and Labor Sciences Research Grant (comprehensive project of drugs and medical devices regulatory science)]. 2006: 215-219. (in Japanese)
12. Miyazaki C, et al. Epidemiologic study of acute disseminated encephalomyelitis in children. *The Fiscal 2005 General Report of the Study on Preventive Vaccination Required for Future Control of Infectious Diseases Including Varicella, Mumps, and Pneumococcal Pneumonia* [supported by the Health and Labor Sciences Research Grant (emerging and reemerging infectious diseases study project)]. 2006:129-132. (in Japanese)
13. Tuberculosis and Infectious Diseases Control Division of the Health Service Bureau, Ministry of Health, Labor and Welfare. *Report of Adverse Reactions after Preventive Vaccination (fiscal 2004)*. 2005. (in Japanese)
14. Kurane I. Japanese encephalitis vaccine under development. *Pediatrics of Japan*. 2006;47:321-325. (in Japanese)