

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	北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター特任教授
研究協力者	吉川 哲史	藤田保健衛生大学小児科教授
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	おぎ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	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)および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17医療機関の計35医療機関とした。

昨年度の本研究班の中間報告結果を元に、2010年5月にワクチンの添付文書が改定され、2010年8月27日から2期接種が本ワクチンによって再開され、積極的勧奨の差し控えにより1期接種を受けそびれた小児については、2期接種の年齢(9歳以上13歳未満)で本ワクチンを定期接種として接種することが可能となった。

今年度の報告が、本検討の最終報告である。2010年3月27日までに297名の接種が完了し、2010年7月30日までに295名の接種前後の中和抗体価の測定と副反応調査票の回収が終了した。なお、接種前後の抗体価が測定されたものの内4名は1期で3回乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン

(エンセバック®)を接種されていることが判明した。また、別の3名は2期の対象年齢であるが、1期を2回しか接種していなかったため本検討からは除外した。以上のことから、乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン(ジェービックV®)の追加接種を受けた288名(1期追加(1期初回で2回マウス脳由来ワクチン接種)81名、2期相当(1期で3回ジェービックV®接種)46名、2期相当(1期で3回マウス脳由来ワクチン接種)161名)について集計解析した。

1期追加接種(1期初回で2回マウス脳由来ワクチン接種)81名の接種前後の幾何平均抗体価は $10^{2.01\pm 0.49}$ から $10^{3.75\pm 0.45}$ に上昇し、統計学的に有意差($p<0.01$)を認めた。2期相当(1期で3回ジェービックV®接種)の46名の幾何平均抗体価は $10^{3.07\pm 0.40}$ から $10^{3.85\pm 0.29}$ に上昇し、これも統計学的に有意差($p<0.01$)を認めた。2期相当(1期で3回マウス脳由来ワクチン接種)の161名の幾何平均抗体価も、 $10^{2.63\pm 0.50}$ から $10^{3.69\pm 0.33}$ に上昇し、統計学的に有意差($p<0.01$)を認めた。

また、2期追加接種(1期初回で3回マウス脳由来ワクチン接種)前の抗体価は1期追加接種前の抗体価より統計学的に有意に高く($p<0.01$)、2期追加接種(1期で3回ジェービックV®接種)前の抗体価は、2期追加接種(1期で3回マウス脳由来ワクチン接種)前の抗体価より統計学的に有意に高かった($p<0.01$)。

288名の副反応調査票から、重篤と報告された有害事象は、接種から27日目の授業でボールが手首にあたって骨折した1件のみであり、本剤との関連性は無しと報告された。本剤接種と明らかに関連ありと報告された副反応は28件、おそらく関連ありは12件、関連があるかもしれないは20件報告されたが、18件報告された発熱の内、関連があるかもしれないとされたのは、接種当日、2日目、19日目の3件のみで、その他は関連無しと報告された。他に、発疹1件、身体の痒み1件、下痢2件、咳3件、鼻汁4件、咽頭痛1件、嘔吐1件、頭痛1件、リンパ節の腫れ1件、目のかすみ1件、肩こり1件、倦怠感1件が報告されたが、多くは接種部位の反応(発赤、腫脹、疼痛、搔痒)であった。

以上のことから、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。

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。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が、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。小児では、2009年に2名(1

歳と8歳)が報告され、2010年は1名(6歳)が中国・四国・九州地方から報告された。

一方、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、その調査結果によると、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があることから、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。

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。日本脳炎ワクチン是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た。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、2006年度は接種率が5%未満に落ち込んだ。その後接種率は徐々に回復し、2010年度は12月末現在で232.1万人(厚生労働省結核感染症課長通知に基づく報告)が接種を受けたが、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、マウス脳由来日本脳炎ワクチンの製造は中止となり、2011年2月現在、使用可能なマウス脳由来のワクチンは国内にはない。

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、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)に使用可能となったが、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)」と記載されたことから、2期接種(9歳以上13歳未満)には使用が認められず、マウス脳由来のワクチンの有効期限が過ぎる2010年3月10日以降は、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、本研究が実施されることとなった。

本研究班の中間報告(2009年度報告書)を受けて、2010年5月にワクチンの添付文書が改訂され、2010年8月27日からは2期接種(9歳以上13歳未満)にも用いることができるようになった。また、積極的勧奨の差し控えにより1期接種を受けそびれた者に対しては、2期接種の年齢で、受けていない1期接種の残りの回数を受けることが可能となった。2011年1月17日には、新たな乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン(エンセバック[®])も製造承認され、2011年度は3歳および4歳児の積極的勧奨の再開に加え、9歳(1期)、10歳(1期・1期追加)での接種の積極的勧奨の実施が予定されている。

また、2期接種の有効性安全性の検討に加えて、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(ジェービックV[®])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求められた。

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(ジェービックV[®])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17 医療機関の計35 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。* 日本脳炎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料を、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、治験終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、血清分離後一般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一般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ワクチン(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い。以後、事後受診日までに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、受診してもらい。
 - 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。血清検体は、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一般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一般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。
- 2) 一般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

一般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、一般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。

統計学的解析

統計解析には、JMP ver8.0.2.2 を使用し、2 群間の比較には、Student の t 検定を用いた。

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医療機関が保管する(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等、各医療機関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

インフルエンザ(H1N1)2009の流行により、主に予定していた2009年秋の接種が困難であったため、多くがインフルエンザ(H1N1)2009の患者数減少後2010年以降の接種となったが、2010年3月27日までに297名の接種が完了し、2010年7月30日までに295名の接種前後の中和抗体価の測定と副反応調査票の回収が完了した。なお、接種前後の抗体価が測定されたものの内4名は1期で3回乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン(エンセバック®)を接種されていることが判明し、3名は2期の対象年齢であるが、1期を2回しか接種していなかったため本検討からは除外した。以上のことから、乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン(ジェービックV®)の追加接種を受けた288名(1期追加(1期初回で2回マウス脳由来ワクチン接種)81名、2期相当(1期で3回ジェービックV®接種)46名、2期相当(1期で3回マウス脳由来ワクチン接種)161名)について集計解析した。

1) 有効性調査

2010年7月30日までに接種前後の中和抗体価の測定が完了した295名中、1期で3回乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン(エンセバック®)を接種されていた4名と、2期の対象年齢であるが、1期を2回しか接種していなかった3名を除いた

288名について結果を表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81名:4~9歳(年齢中央値6歳)、2期相当(1期でジェービックV®)46名:7~12歳(年齢中央値9歳)、2期相当(1期でマウス脳由来)161名:7~13歳(年齢中央値10歳)であった。

1期追加81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®)46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)161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 $10^{2.01 \pm 0.49}$ 、真数変換値217.0であり、接種後4~6週間の幾何平均抗体価は $10^{3.75 \pm 0.45}$ 、真数変換値10036.6であった。接種前の中和抗体価が $<10^{1.3}$ であった者が4名いたが、陽性であった者も含めて、追加接種により有意な抗体価の上昇が認められた($p < 0.01$)。

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 $10^{3.07 \pm 0.40}$ 、真数変換値1921.6であり、接種後4~6週間の幾何平均抗体価は $10^{3.85 \pm 0.29}$ 、真数変換値8951.4であった。接種前から全例中和抗体陽性($10^{1.3}$ 以上)であり、追加接種により有意な抗体価の上昇が認められた($p < 0.01$)。接種前から $10^{3.50}$ 以上の高い抗体価を保有していた者は、接種後も $10^{3.68}$ から $10^{4.16}$ であり、抗体価の増強効果はほとんど認められなかった。

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 $10^{2.63 \pm 0.50}$ 、真数変換値828.5であり、接種後4~6週間の幾何平均抗体価は $10^{3.69 \pm 0.33}$ 、真数変換値6661.6であり追加接種により有意な抗体価の上昇が認められた($p < 0.01$)。2名のみ接種前の抗体価が $<10^{1.3}$ であったが、接種後は $10^{3.03} \sim 10^{3.52}$ 、真数変換値1061~3343に上昇した。

図5にそれぞれの期別の接種前後の中和抗体の分布を示した。接種前については、1期追加接種前(1期初回で2回マウス脳由来ワクチン接種)と2期追加接種前(1期で3回マウス脳由来ワクチン接種)、1期追加接種前(1期初回で2回マウス脳由来ワクチン接種)と2期追加接種前(1期で3回ジェービックV®接種)、2期追加接種前(1期初回で3回マウス脳由来ワクチン接種)と2期追加接種前(1期で3回ジェービックV®接種)のいずれにおいても有意差($p < 0.01$)が認められた。接種後については、2期追加接種前(1期初回で3回マウス脳由来ワクチン接種)と2期追加接種前(1期で3回ジェービックV®接種)についてのみ有意差($p < 0.01$)が認められ

た。

2) 安全性調査

288名について接種後4～6週間の健康状況調査まとめた(表3)。

1期追加接種後の副反応調査票は81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37症例75件であった(表3、表4-1～4-3)。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)2件のみで、おそらく関連有りは、接種部位の腫脹(直径5cm未満)2件と咳の1件、関連があるかもしれないと報告されたのは発疹、嘔吐、下痢、鼻汁がそれぞれ1件であった。ワクチンとの関連は無いと報告された30症例66件については表4-1～4-3に記載した。

2期相当(1期でジェービックV[®]接種)追加接種後は46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17症例34件であった(表3、表5-1～5-2)。ワクチン接種と明らかに関連有りあるいはおそらく関連有りは、接種部位の発赤(直径5cm以上10cm未満が2件、直径5cm未満が4件)と接種部位の腫脹(直径5cm未満)の3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発熱は、それぞれ38.8℃(接種後19日目)、38.5℃(接種後2日目)であった。また、関連があるかもしれないとして、頭痛と咳がそれぞれ1件ずつ報告された。ワクチンとの関連は無いと報告された9症例21件については表5-1～5-2に記載した。

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161症例の回収がなされ、その内有害事象が報告されたのは70症例120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16症例19件、接種部位の発赤5件(直径5cm未満)、接種部位の腫脹5件(直径5cm未満4件、未記入1件)、接種部位の発赤・腫脹5件(直径5cm未満4件、直径10cm以上1件)、接種部位の発赤とかゆみ1件、接種部位の疼痛1件であった。おそらく関連有りと報告されたのは6症例9件であった。接種部位の発赤5件と接種部位の腫脹3件と接種部位の発赤・腫脹が1件であった。関連があるかもしれないと報告された9症例12件の症状は、発熱(37.9℃)1件、咽頭痛1件、リンパ節の腫脹1件、咳嗽・鼻汁1件、目のかすみ1件、肩こり1件、下痢1件、倦怠感1件、鼻汁3件、身体のかゆみ1件であった。ワクチンとの関連は無いと報告された51

症例77件については表6-1～6-5に記載したが、8件の発熱はワクチン接種との関連は無いと報告された。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

インフルエンザ(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288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と考えている。

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たが、2010年3月21日時点の中間評価(平成21年度本研究班報告書)をもとに、2010年5月にはワクチンの添付文書の改訂がなされ、2010年8月27日以降は2期接種にも使用可能となった。また、1期接種を受けそびれた者に対しては、2期接種の年齢(9歳以上13歳未満)で1期接種の受けそびれた分について定期接種として受けることが可能となった。

本年度の検討で、実施したすべての結果がまとまった。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、幾何平均抗体価も $10^{2.01 \pm 0.49}$ 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が、1名のみ<10となっていた。1期追加接種後は中和抗体価が $10^{3.75 \pm 0.45}$ となり、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 $10^{3.07 \pm 0.40}$ 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、 $10^{3.85 \pm 0.29}$ に上昇した。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、70%は2004年以降の接種で、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、30%は2000~2003年の接種であったため、1 期3回接種後概ね6~10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 $10^{2.63 \pm 0.50}$ 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[®])で接種した者より統計学的有意差をもって 2 期相当接種前の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高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幾何平均抗体価も $10^{3.69 \pm 0.33}$ に上昇し、良好な反応が得られた。

安全性調査については、288 症例の副反応調査票がまとめられた。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して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・軽快と報告された。

本検討では、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、抗体の上昇も良好であり、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。

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。

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
	当日 接種前	当日 接種後		
来院日			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)
診察	○	○*1		○
体温測定* 2	○	○	○ 毎日測定・記録	接種後2週間までは毎日、2~6週間は、発熱があった時に測定・記録
症状*3	○	○	○ 毎日観察・記録	接種後2週間までは毎日、2~6週間は、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

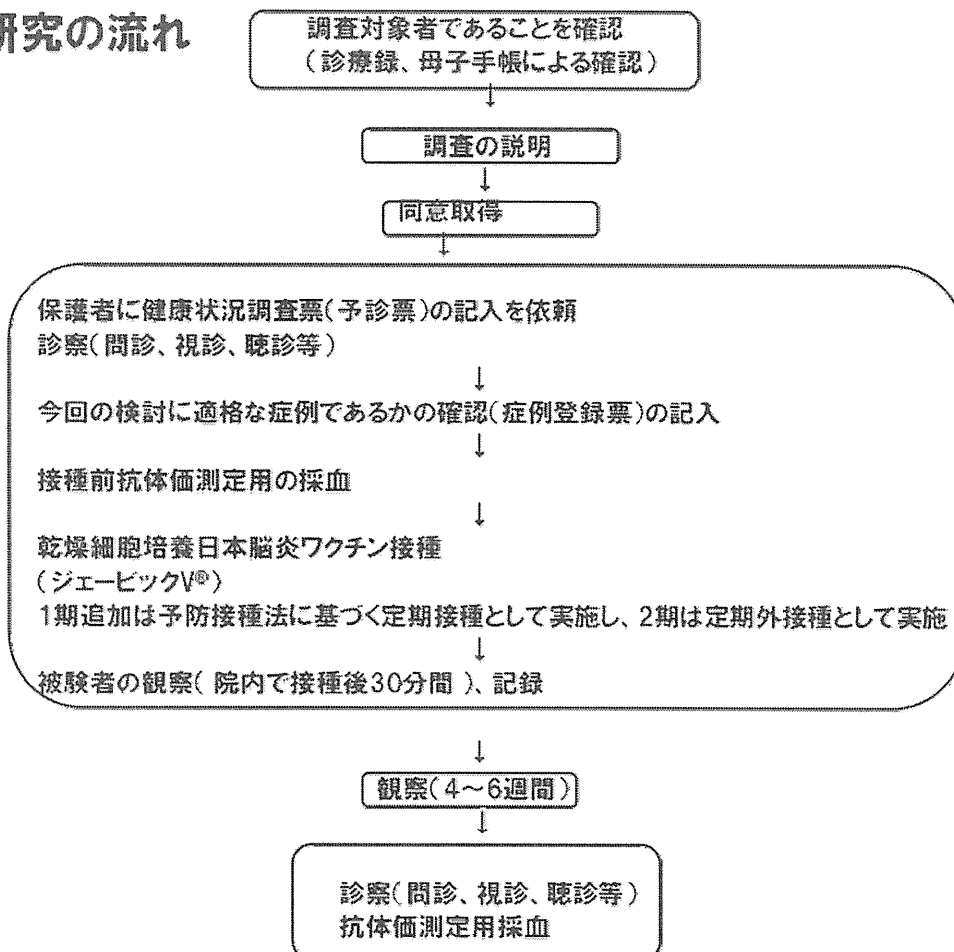


表2 期別ワクチン別接種後抗体価調査結果

	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)	81	46	161
年齢(年齢中央値)	4~9歳(6歳)	7~12歳(9歳)	7~13歳(10歳)
接種前幾何平均抗体価n: (10 ⁿ)	2.01±0.49	3.07±0.40	2.63±0.50
接種前幾何平均抗体価:真数 変換値	217.0	1921.6	828.5
接種後幾何平均抗体価n: (10 ⁿ)	3.75±0.45	3.85±0.29	3.69±0.33
接種後幾何平均抗体価:真数 変換値	10036.6	8951.4	6661.6

図2 1期追加の接種前後中和抗体価の推移 (n=81):年齢中央値6歳

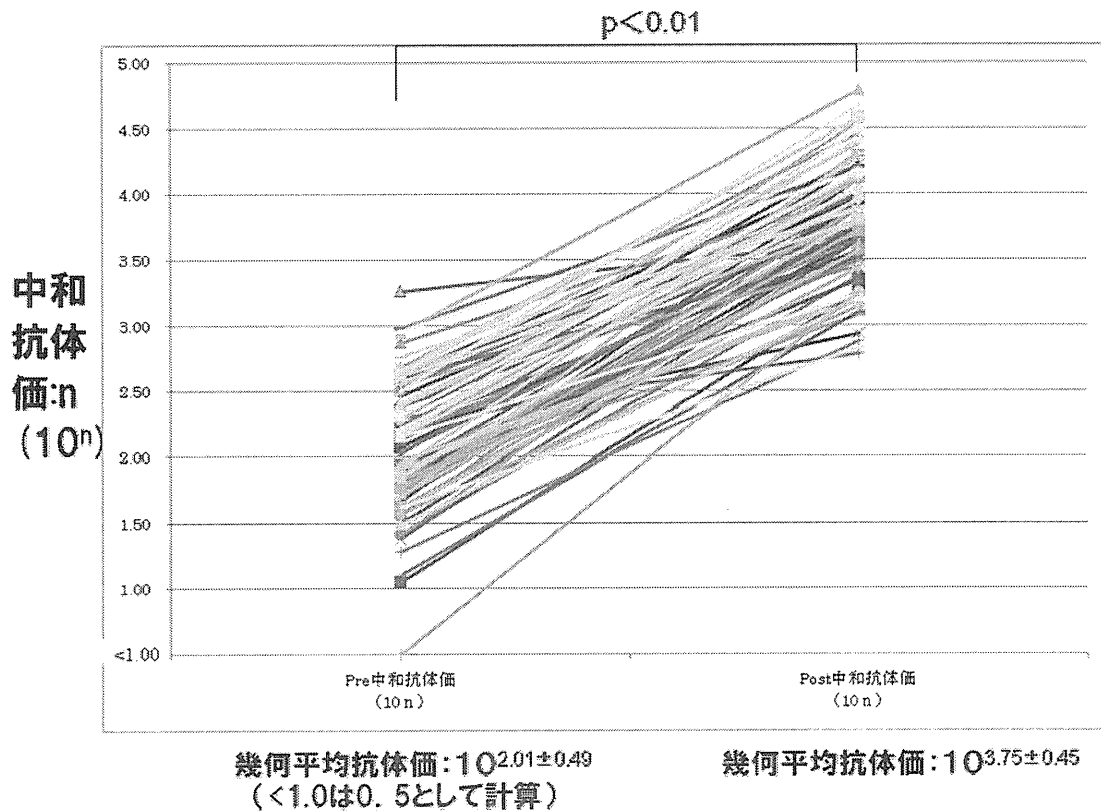


図3 2期相当(1期を乾燥細胞培養ワクチン(ジェービックV[®])で接種)の接種前後中和抗体価の推移 (n=46) :年齢中央値9歳

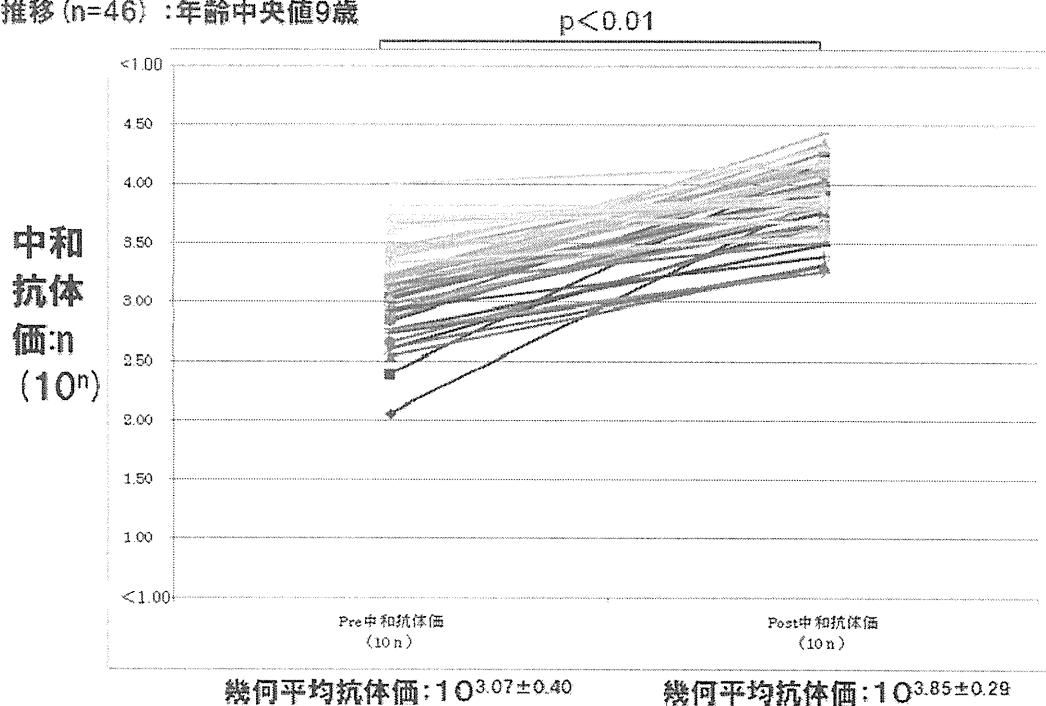


図4 2期相当(1期をマウス脳由来ワクチンで接種)の接種前後中和抗体価の推移 (n=161) :年齢中央値10歳

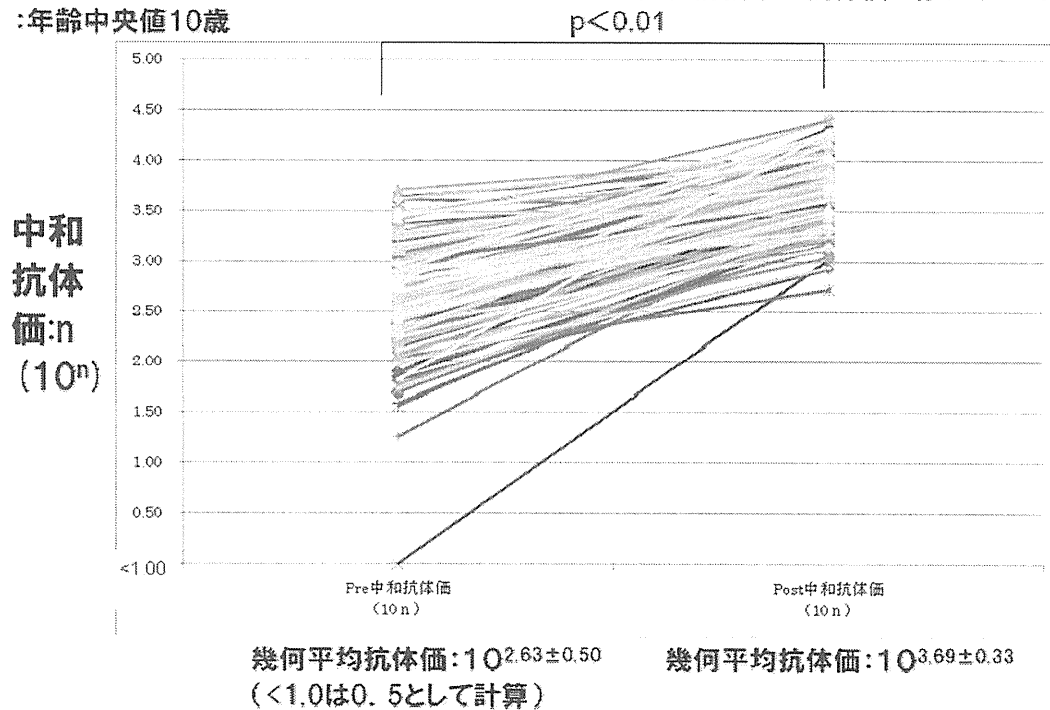


図5 1期追加接種前後、2期(1期をマウス脳由来、Vero)接種前後の中和抗体価の分布

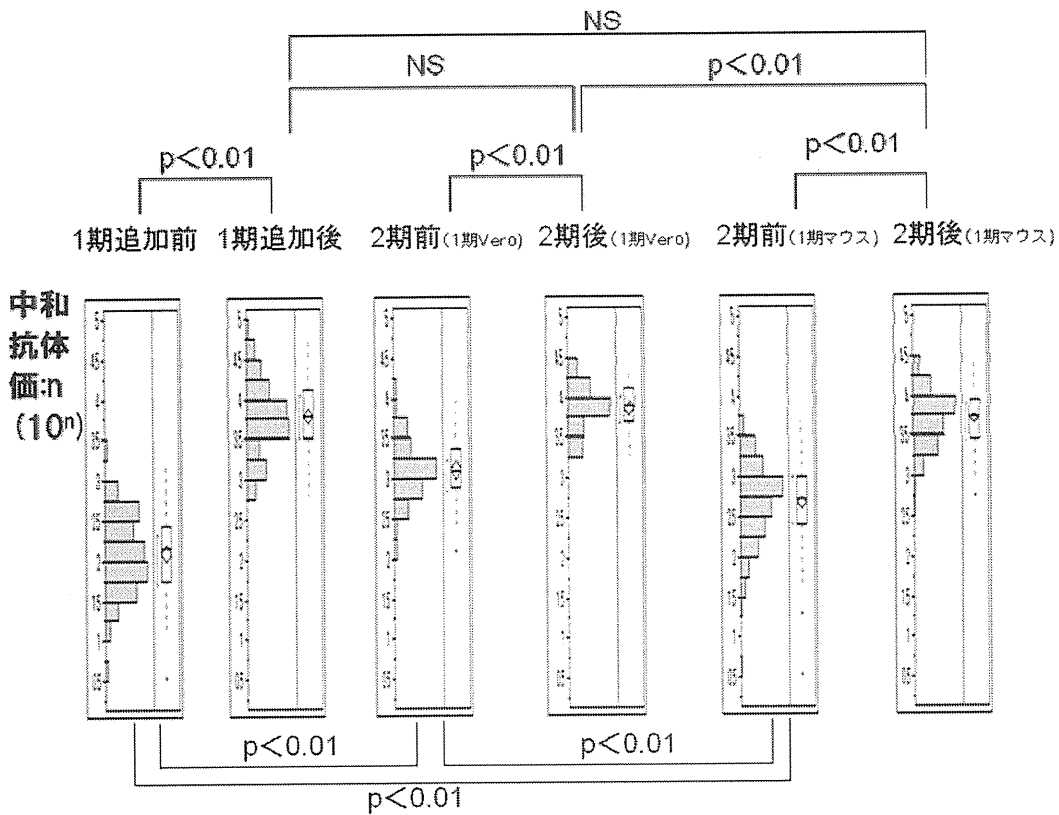


表3 期別ワクチン別接種後有害事象調査結果

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	44	29	91	164
有り	37	17	70	124
合計	81	46	161	288

表4-1 1期追加接種4-6週以内の有害事象内容その1

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	発熱	37.8℃(接種後13日目)	内服	非重篤	回復	関連無し
	鼻水	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	いつもとほぼ変わりなく生活	内服	非重篤	回復	関連無し
4	鼻水	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	いつもとほぼ変わりなく生活	内服、皮膚貼付薬	非重篤	回復	関連無し
	発熱	38.1℃(接種後5日目)	無	非重篤	回復	関連無し
4	頭痛	いつもとほぼ変わりなく生活	無	非重篤	回復	関連無し
4	発赤	直径1cm~5cm未満	無	非重篤	回復	明らかに関連あり
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	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	洗腸、内服	非重篤	回復	関連無し
5	接種部位の腫脹	直径1cm~5cm未満	無	非重篤	回復	おそらく関連あり
5	感冒	いつもとほぼ変わりなく生活	無	非重篤	軽快	関連無し
5	発熱	38.3℃(接種後16日目)	内服	非重篤	回復	関連無し
	鼻汁	いつもの生活とは様子が違う	内服	非重篤	回復	関連無し
5	鼻水	いつもとほぼ変わりなく生活	無	非重篤	回復	関連無し
	鼻水	いつもとほぼ変わりなく生活	内服	非重篤	回復	関連無し
5	咳	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	非重篤	回復	関連無し
	咳	いつもとほぼ変わりなく生活	無	非重篤	回復	関連無し
5	咳	いつもとほぼ変わりなく生活	内服、点眼、点鼻	非重篤	軽快	関連無し
	鼻水	いつもとほぼ変わりなく生活	内服、点眼、点鼻	非重篤	軽快	関連無し
	嘔吐	いつもの生活とは様子が違う	坐薬、内服	非重篤	回復	関連無し
	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
	じんましん	ハラハラ程度	無	非重篤	回復	関連無し
6	咳	いつもとほぼ変わりなく生活	無	非重篤	回復	関連無し
	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	いつもとほぼ変わりなく生活	無	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	非重篤	回復	関連無し
6	咳	いつもとほぼ変わりなく生活	無	非重篤	回復	関連無し
	発疹	ハラハラ程度	無	非重篤	軽快	関連があるかもしれない

表4-2 1期追加接種4-6週以内の有害事象内容その2

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
6	下痢	いつもとほぼ変わりなく生活	無	非重篤	回復	関連無し
	嘔吐	いつもとほぼ変わりなく生活	無	非重篤	回復	関連無し
6	鼻水	いつもとほぼ変わりなく生活	無	非重篤	回復	関連無し
	咳	いつもとほぼ変わりなく生活	無	非重篤	回復	関連無し
6	発熱	39.1℃(接種後3日目)	内服	非重篤	回復	関連無し
	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
	咽頭痛	いつもとほぼ変わりなく生活	内服	非重篤	回復	関連無し
	咳	いつもとほぼ変わりなく生活	内服	未記入	回復	関連無し
	咽頭痛	いつもとほぼ変わりなく生活	無	非重篤	回復	関連無し
6	鼻汁	いつもとほぼ変わりなく生活	無	非重篤	回復	関連無し
	咳	いつもとほぼ変わりなく生活	無	非重篤	回復	関連無し
	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
	咳	いつもとほぼ変わりなく生活	内服	非重篤	未記入	関連無し
6	咳	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	非重篤	回復	関連無し
6	鼻汁	いつもとほぼ変わりなく生活	無	非重篤	回復	関連無し
6	咳	いつもとほぼ変わりなく生活	無	非重篤	回復	関連無し
6	声かれ	いつもとほぼ変わりなく生活	無	非重篤	回復	関連無し
	鼻づまり	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	発熱	37.8℃(接種後4日目)	内服	非重篤	回復	関連無し
	嘔吐	いつもの生活とは様子が違う	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	非重篤	軽快	関連無し

表4-3 1期追加接種4-6週以内の有害事象内容その3

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	接種部位の腫脹	直径1cm~5cm未満	無	非重篤	回復	おそらく関連あり
7	下痢	いつもとほぼ変わりなく生活	無	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	内服	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	非重篤	耳鼻科で経過観察	関連無し
7	嘔吐	いつもとほぼ変わりなく生活	無	非重篤	回復	関連があるかもしれない
7	咳	いつもとほぼ変わりなく生活	内服	非重篤	回復	おそらく関連あり
7	咳	いつもとほぼ変わりなく生活	無	非重篤	回復	関連無し
7	鼻水	いつもとほぼ変わりなく生活	無	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	非重篤	回復	関連無し
7	咳	いつもとほぼ変わりなく生活	無	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	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	非重篤	回復	関連無し
7	咳	いつもとほぼ変わりなく生活	無	未記入	軽快	関連無し
7	鼻汁	いつもとほぼ変わりなく生活	無	非重篤	回復	関連無し
7	咳	いつもとほぼ変わりなく生活	無	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	非重篤	回復	関連無し
7	咳	いつもとほぼ変わりなく生活	無	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	内服	非重篤	回復	関連無し
7	咳	いつもとほぼ変わりなく生活	内服	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	内服	非重篤	回復	関連無し
7	接種部位の発赤	直径1cm~5cm未満	無	非重篤	回復	明らかに関連あり
7	鼻汁	いつもとほぼ変わりなく生活	無	非重篤	回復	関連があるかもしれない

表5-1 2期相当(1期ジェービックV[®])接種4-6週以内の有害事象内容その1

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	発赤	直径5cm~10cm未満	無	非重篤	回復	明らかに関連あり
	発熱	38.5℃(接種後2日目)	無	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	無	非重篤	回復	関連無し
	頭痛	いつもの生活とは様子がかなり違う	無	非重篤	回復	関連があるかもしれない
8	鼻汁	いつもとほぼ変わりなく生活	無	非重篤	回復	関連無し
	発疹	バラバラ程度	無	非重篤	回復	関連無し
	目のかゆみ	いつもとほぼ変わりなく生活	点眼薬	非重篤	回復	関連無し
8	下痢	いつもとほぼ変わりなく生活	無	非重篤	回復	関連無し
	発熱	38.5℃(接種翌日)	無	非重篤	回復	関連無し
	鼻汁	いつもの生活とは様子が違う	無	非重篤	回復	関連無し
8	咳	いつもとほぼ変わりなく生活	無	非重篤	回復	関連無し
	接種部位の発赤	直径1cm~5cm未満	無	非重篤	回復	明らかに関連あり
9	咳	いつもとほぼ変わりなく生活	無	非重篤	回復	関連無し
	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
	咳	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
9	嘔声	いつもとほぼ変わりなく生活	内服	非重篤	回復	関連無し
	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	非重篤	回復	明らかに関連あり
9	接種部位の発赤	直径1cm~5cm未満	無	非重篤	回復	おそらく関連あり

表5-2 2期相当(1期ジェービックVR)接種4-6週以内の有害事象内容その2

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
9	鼻汁	いつもとほぼ変わりなく生活	無	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	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	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	非重篤	回復	関連無し
9	咳	いつもとほぼ変わりなく生活	無	非重篤	回復	関連があるかもしれない
9	発赤	直径5cm~10cm未満	無	非重篤	回復	明らかに関連あり
9	発赤	直径1cm~5cm未満	無	非重篤	回復	明らかに関連あり
	腫脹	直径1cm~5cm未満	無	非重篤	回復	明らかに関連あり
9	接種部位の腫脹	直径1cm~5cm未満	無	非重篤	回復	明らかに関連あり
9	鼻汁	いつもとほぼ変わりなく生活	無	非重篤	軽快	関連無し
10	咳	いつもとほぼ変わりなく生活	無	非重篤	回復	関連無し
10	発熱	38.8℃(接種後19日目)	無	非重篤	回復	関連があるかもしれない
10	接種部位の発赤	直径1cm~5cm未満	無	非重篤	軽快	普段からよく発赤が出るのでワクチンと関連があるか不明
	鼻汁	いつもとほぼ変わりなく生活	無	非重篤	軽快	関連無し
	吐気、頭痛	いつもとほぼ変わりなく生活	無	非重篤	軽快	関連無し

表6-1 2期相当(1期をマウス脳由来ワクチン)接種4-6週以内の有害事象内容その1

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	いつもとほぼ変わりなく生活	内服、皮膚貼付薬	非重篤	回復	関連無し
	発熱	37.7℃(接種後21日目)	無	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	非重篤	未回復	関連無し
	咳	いつもとほぼ変わりなく生活	無	非重篤	未回復	関連無し
9	鼻汁	いつもとほぼ変わりなく生活	無	非重篤	未回復	関連無し
	咽頭炎	いつもの生活とは様子が違う	内服	非重篤	軽快	未記入
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	接種部位の発赤	直径1cm~5cm未満	無	非重篤	回復	明らかに関連あり
	接種部位の腫脹	直径1cm~5cm未満	無	非重篤	回復	明らかに関連あり
9	鼻汁	いつもとほぼ変わりなく生活	無	非重篤	回復	関連無し
	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
9	咳	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
	下痢	いつもとほぼ変わりなく生活	無	非重篤	回復	関連無し
9	咳	いつもとほぼ変わりなく生活	吸入	非重篤	軽快	関連無し
	鼻水	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	発熱、咳、鼻汁	いつもとほぼ変わりなく生活	無	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	鼻汁	いつもとほぼ変わりなく生活	無	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
	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
	咳	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	非重篤	回復	関連無し
9	接種部位の発赤	直径1cm~5cm未満	無	非重篤	回復	明らかに関連あり
	鼻汁	いつもとほぼ変わりなく生活	内服、点鼻、耳鼻咽喉科受診	非重篤	回復	関連無し
	咳	いつもとほぼ変わりなく生活	内服、点鼻、耳鼻咽喉科受診	非重篤	回復	関連無し

表6-2 2期相当(1期をマウス脳由来ワクチン)接種4-6週以内の有害事象内容その2

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
9	腹痛	いつもとほぼ変わりなく生活	無	非重篤	回復	関連無し
9	鼻汁、頭痛、咽頭痛	いつもとほぼ変わりなく生活	内服	非重篤	回復	関連無し
	発熱	39℃(接種後27日目)	内服	非重篤	回復	関連無し
10	耳下腺炎	いつもとほぼ変わりなく生活	無	非重篤	回復	関連無し
10	発赤・腫脹	直径1cm~5cm未満	無	非重篤	回復	明らかに関連あり
10	発赤	直径1cm~5cm未満	無	非重篤	回復	おそらく関連あり
10	接種部位の腫脹	直径1cm~5cm未満	無	非重篤	回復	おそらく関連あり
10	発赤	直径1cm~5cm未満	無	非重篤	回復	おそらく関連あり
10	咳	いつもとほぼ変わりなく生活	無	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	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	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	非重篤	軽快	関連無し
10	鼻汁	いつもとほぼ変わりなく生活	無	非重篤	軽快	関連無し
10	発赤・腫脹	直径1cm~5cm未満	無	非重篤	回復	明らかに関連あり
10	接種部位の腫脹	未記入	未記入	非重篤	回復	明らかに関連あり
	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
	リンパ節のほれ	正常範囲かも知れない程度	無	非重篤	回復	関連があるかもしれない
10	咳・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	非重篤	回復	関連があるかもしれない
	肩こり	いつもとほぼ変わりなく生活	無	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	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	非重篤	回復	関連無し
10	接種部位の腫脹	直径1cm~5cm未満	無	非重篤	回復	明らかに関連あり
10	接種部位の発赤・腫脹	直径10cm以上	無	非重篤	回復	明らかに関連あり
10	鼻汁・咳	いつもとほぼ変わりなく生活	無	非重篤	未回復	関連無し
10	接種部位の発赤	直径1cm~5cm未満	無	非重篤	回復	明らかに関連あり

表6-3 2期相当(1期をマウス脳由来ワクチン)接種4-6週以内の有害事象内容その3

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	無	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	未記入	未記入	関連無し
	鼻汁	いつもとほぼ変わりなく生活	無	非重篤	回復	関連無し
	咳	いつもとほぼ変わりなく生活	無	非重篤	回復	関連無し
10	左頸部リンパ節腫脹	腫つてわかる程度	内服	非重篤	軽快	関連無し
	左頬部~左頸部の痛み					
	左眼周囲発疹、左結膜炎	ハラハラ程度	点眼、外用	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	無	非重篤	回復	関連があるかもしれない
	皮膚そう痒	いつもとほぼ変わりなく生活	外用	非重篤	その他	関連無し
10	鼻水	いつもとほぼ変わりなく生活	無	非重篤	回復	関連無し
	咳	いつもとほぼ変わりなく生活	無	非重篤	回復	関連無し
10	アレルギー性鼻炎	いつもとほぼ変わりなく生活	無	非重篤	軽快	関連無し
10	アレルギー性鼻炎	いつもとほぼ変わりなく生活	無	非重篤	回復	関連無し
10	未記入	未記入	無	非重篤	回復	明らかに関連あり
10	未記入	未記入	未記入	非重篤	回復	明らかに関連あり
10	鼻汁	いつもとほぼ変わりなく生活	無	非重篤	回復	関連無し
10	湿疹(肘窩部)	ハラハラ程度	内服、外用	非重篤	回復	関連無し
	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
10	鼻汁	いつもとほぼ変わりなく生活	無	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	非重篤	回復	関連があるかもしれない
10	接種部位の疼痛	いつもとほぼ変わりなく生活	無	非重篤	回復	明らかに関連あり
10	鼻汁、鼻つまり	いつもとほぼ変わりなく生活	無	非重篤	回復	関連無し
10	接種部位の発赤・腫脹	直径1cm~5cm未満	無	非重篤	回復	明らかに関連あり
	咽頭痛	いつもとほぼ変わりなく生活	内服	非重篤	回復	関連無し
11	上気道炎	いつもとほぼ変わりなく生活	無	非重篤	回復	関連無し
11	発熱	38.1℃(接種後10日目)	内服	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	非重篤	回復	明らかに関連あり
	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

表6-4 2期相当(1期をマウス脳由来ワクチン)接種4-6週以内の有害事象内容その4

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	非重篤	軽快	関連無し
11	鼻汁	いつもの生活とは様子が違う	無	非重篤	回復	関連があるかもしれない
11	鼻汁 咳	いつもとほぼ変わりなく生活	無	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	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	非重篤	回復	明らかに関連あり
	発熱	37.5℃(接種後14日目)	無	非重篤	回復	関連無し
11	咳	いつもとほぼ変わりなく生活	無	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	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	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	無	未記入	回復	関連無し
11	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	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	鼻汁	いつもとほぼ変わりなく生活	耳鼻咽喉科受診	非重篤	回復	関連無し
11	咳	いつもとほぼ変わりなく生活	耳鼻咽喉科受診	非重篤	回復	未記入
11	咽頭痛	いつもとほぼ変わりなく生活	耳鼻咽喉科受診	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	非重篤	回復	関連無し
11	鼻汁、咳	いつもとほぼ変わりなく生活	内服	非重篤	軽快	関連無し
11	発熱	37.9~38.2℃	内服	非重篤	回復	関連無し
11	咳	いつもとほぼ変わりなく生活	無	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	非重篤	回復	関連無し
12	発熱	37.9℃(接種当日)	無	非重篤	回復	関連があるかもしれない
12	接種部位の発赤	直径1cm~5cm未満	無	非重篤	回復	おそらく関連あり
12	接種部位の腫脹	直径1cm~5cm未満	無	非重篤	回復	おそらく関連あり
12	右手首骨折	いつもの生活とは様子がかなり違う	入院(1日)ギプス固定	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	非重篤	回復	関連無し
12	下痢	いつもとほぼ変わりなく生活	無	非重篤	回復	関連無し
12	身体のかゆみ	いつもとほぼ変わりなく生活	無	非重篤	回復	関連があるかもしれない

表6-5 2期相当(1期をマウス脳由来ワクチン)接種4-6週以内の有害事象内容その5

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	直径1cm~5cm未満	無	非重篤	回復	明らかに関連あり
12	接種部位の腫脹	直径1cm~5cm未満	無	非重篤	回復	明らかに関連あり
12	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
12	咳	いつもとほぼ変わりなく生活	内服	非重篤	回復	関連無し
12	接種部位の発赤	直径1cm~5cm未満	無	非重篤	回復	明らかに関連あり
12	接種部位の発赤、腫脹	直径1cm~5cm未満	無	非重篤	回復	おそらく関連あり
12	接種部位の発赤、腫脹	直径1cm~5cm未満	無	非重篤	回復	明らかに関連あり
12	接種部位の発赤	直径1cm~5cm未満	無	非重篤	回復	おそらく関連あり
12	鼻汁	いつもとほぼ変わりなく生活	無	非重篤	軽快	関連があるかもしれない
12	接種部位の発赤	直径1cm~5cm未満	無	非重篤	回復	おそらく関連あり
12	接種部位の腫脹	直径1cm~5cm未満	無	非重篤	回復	おそらく関連あり
12	鼻汁	いつもとほぼ変わりなく生活	無	非重篤	回復	関連無し
12	咳	いつもとほぼ変わりなく生活	無	非重篤	回復	関連無し
12	発熱	38.5℃(接種後7日目)	未記入	非重篤	回復	関連無し
12	鼻汁	いつもとほぼ変わりなく生活	無	非重篤	回復	未記入

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）
ワクチン戦略における麻疹及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研究（H21-新興-一般-002）
分担研究報告書

乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン（エンセバック®皮下注用）第2期接種における安全性、 有効性に関する臨床研究

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	今田 義夫	日本赤十字社医療センター
	岡村 隆行	市立堺病院小児科部長
	宮河 真一郎	国立病院機構呉医療センター小児科長
	江上 経誼	えがみ小児科
	江藤 仁治	医療法人社団 えとう小児科
	浦本 恭子	医療法人龍生会 浦本医院
	島田 康	しまだ小児科
	友枝 新一	医療法人童夢会 こどもクリニック友枝
	服部 愛子	はっとり小児科
	原口 洋吾	医療法人社団恵育会 はらぐちこどもクリニック

研究要旨

乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン（エンセバック®皮下注用）の第2期接種における安全性及び有効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並びに採血場所は、乾燥細胞日本脳炎ワクチン（エンセバック®皮下注用）及び乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン（ジェービック V®）の薬事法承認並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で、今回の研究に参加可能な10医療機関とした。

平成23年11月5日までに60名の接種を完了し、副反応調査票の回収と中和抗体価の測定を終了した。

なお、接種前後の抗体価が測定された60名のうち、接種後の採血時期がプロトコールの規定を逸脱（ワクチン接種後6週間を超過し採血）した2名については、有効性の検討から除外し、58名について集計解析した。

安全性はワクチンを接種した全員の60名について集計解析した。

第1期で3回、乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン（エンセバック®皮下注用）を接種した21名の第2期接種前の幾何平均抗体価は $10^{2.68}$ であったが、エンセバック®皮下注用の第2期接種により $10^{3.84}$ に上昇した。

同様に、エンセバック®皮下注用の第2期接種により、第1期でマウス脳由来ワクチンを接種した34名の幾何平均抗体価は $10^{2.37}$ から $10^{3.65}$ に上昇し、また、第1期で乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン（ジェービックV®）を接種した者3名の幾何平均抗体価は $10^{3.09}$ から $10^{3.66}$ に上昇した。

本研究において重篤な有害事象はなく、また、ワクチンとの関連が否定されなかった副反応は22例41件であった。主な副反応は接種部位の発赤、腫脹、疼痛、そう痒感などの局所反応であった。

以上のことから、乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン（エンセバック®皮下注用）の第2期接種の安全性に特段の問題は認められず、また、接種後の抗体価の上昇は良好であった。

A. 研究目的

日本脳炎は主たるウイルス性脳炎の一つで、発熱、髄膜刺激症状、脳炎を主症状とする重篤な疾患である。病原ウイルスは、フラビウイルス科に属する直径40～50nmの一本鎖RNAウイルスである。蚊がウイルスを媒介し、蚊の吸血によってウイルスが人体に侵入し増殖するとされている。

アジアの流行地域では、現在毎年5万人が発病し、1万人が死亡している。また、オーストラリア等でも患者の発生がみられ、地球の温暖化に伴い広がりを見せている。

本邦では、日本脳炎ワクチンが開発される以前には、毎年1,000人から5,000人の患者が発生していたが、1954年、日本脳炎ウイルス中山株を感染させたマウス脳乳剤遠心上清の不活化ウイルス液を成分とした日本脳炎ワクチンの実用化された。この日本脳炎ワクチン接種の普及に伴い、患者数は激減したが、現在でも未接種者での発症報告がなされており、日本脳炎の予防にはワクチンの接種が重要である。

従来使用されてきた日本脳炎ワクチンは、ウイルスをマウス脳で増殖させ高度に精製したものであるが、培養基材としてVero細胞を用いた新しいワクチン

の開発が進められてきた。

Vero細胞を用いて製造された新たな乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン（エンセバック®皮下注用）が平成23年1月に承認され市場への供給も今後本格化することから、本ワクチンの第2期接種における安全性及び有効性の評価を計画した。

なお、本研究班では、乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン（ジェービックV®）の第2期接種における有効性及び安全性を緊急に評価し、平成22年8月27日からの第2期接種の再開に資した経緯もあることから、今回新しく供給される乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン（エンセバック®皮下注用）についても同様に、第2期接種における有効性及び安全性を本研究班で評価することとした。

B. 研究方法

【対象】

第2期接種対象者(9歳以上13歳未満)で、以下の者

1. 第1期初回で乾燥細胞培養ワクチン（エンセバック®皮下注用）を接種した者
2. 第1期初回でマウス脳由来ワクチン

を接種した者

3. 第 1 期初回で乾燥細胞培養ワクチン
(ジェービック V[®]) を接種した者

【目標症例数】

各群約 50 例、計約 150 例

【使用ワクチン】

乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン (エンセバック[®]皮下注用) : 市販品を使用する。

【観察期間】

ワクチン接種後 4~6 週間

【観察・検査スケジュール】

表 1 のとおり

【有効性の評価】

乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン (エンセバック[®]皮下注用) 接種前及び接種 4~6 週後に採血した血清について、中和法により抗体価を測定し統計学的に検討する。

抗体検査は、個人が特定できる個人情報情報を削除した検体を一般財団法人化学及血清療法研究所の臨床検査センターに送付し実施する。

なお、測定後の残血清は、研究終了までは、再検査が可能となるよう適切に冷凍保管する。研究終了後は廃棄し、本研究以外の目的には使用しない。

【安全性の評価】

接種 7 日後までは毎日体温測定及び身体状況を観察し、健康調査日誌に記録する。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する。保護者は事後検査時に健康調査日誌を担当医師に提出し、担当医師は健康調査日誌をもとに副反応調査票を作成する。

【研究期間】

倫理委員会で承認が得られ次第、可及的速やかに開始し、平成 24 年 3 月 31 日

までを研究期間とする。

【研究の流れ】

図 1 のとおり

(倫理面の配慮)

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) においてのみ特定可能な匿名化である。血液検体提供者の個人情報情報は各診療医療機関において削除され、血液検体には被接種者識別コードが付けられる。抗体測定実施機関には、被接種者識別コードが付けられた検体とイニシャル、採血時期 (ワクチン接種前・接種後の別)、検体採取日のみが送付される。個人を特定するための対応表は各医療機関で保管することになっているため、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、研究結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、国立病院機構福岡病院、あるいは日本赤十字社医療センター、市立堺病院等、各医療機関の倫理委員会に申請し、承認が得られている。

C. 研究結果

乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン (エンセバック[®]皮下注用) の開発治験に参加した児を中心に、乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン (エンセバック[®]皮下注用) または、マウス脳由来日本脳炎ワクチンを接種した児で第 2 期接種の対象年齢に