

<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、被験者名簿に必要な事項を記入する。
- 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

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