

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 准教授
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年から一年半後に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<sup>®</sup>)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<sup>®</sup>)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<sup>®</sup>)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<sup>®</sup>)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<sup>®</sup>)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<sup>®</sup>):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