

第7回厚生科学審議会感染症分科会予防接種部会

日本脳炎に関する小委員会

－ 議 事 次 第 －

○ 日 時 平成24年10月31日(水) 10:00～12:00

○ 場 所 厚生労働省省議室(9F)

I 開 会

II 議 事

1 日本脳炎の予防接種について

- 1) 日本脳炎の予防接種死亡例について
- 2) 積極的勧奨の差し控え(平成17年5月～22年3月)に対する対応について
- 3) その他

III 閉 会

○ 資 料

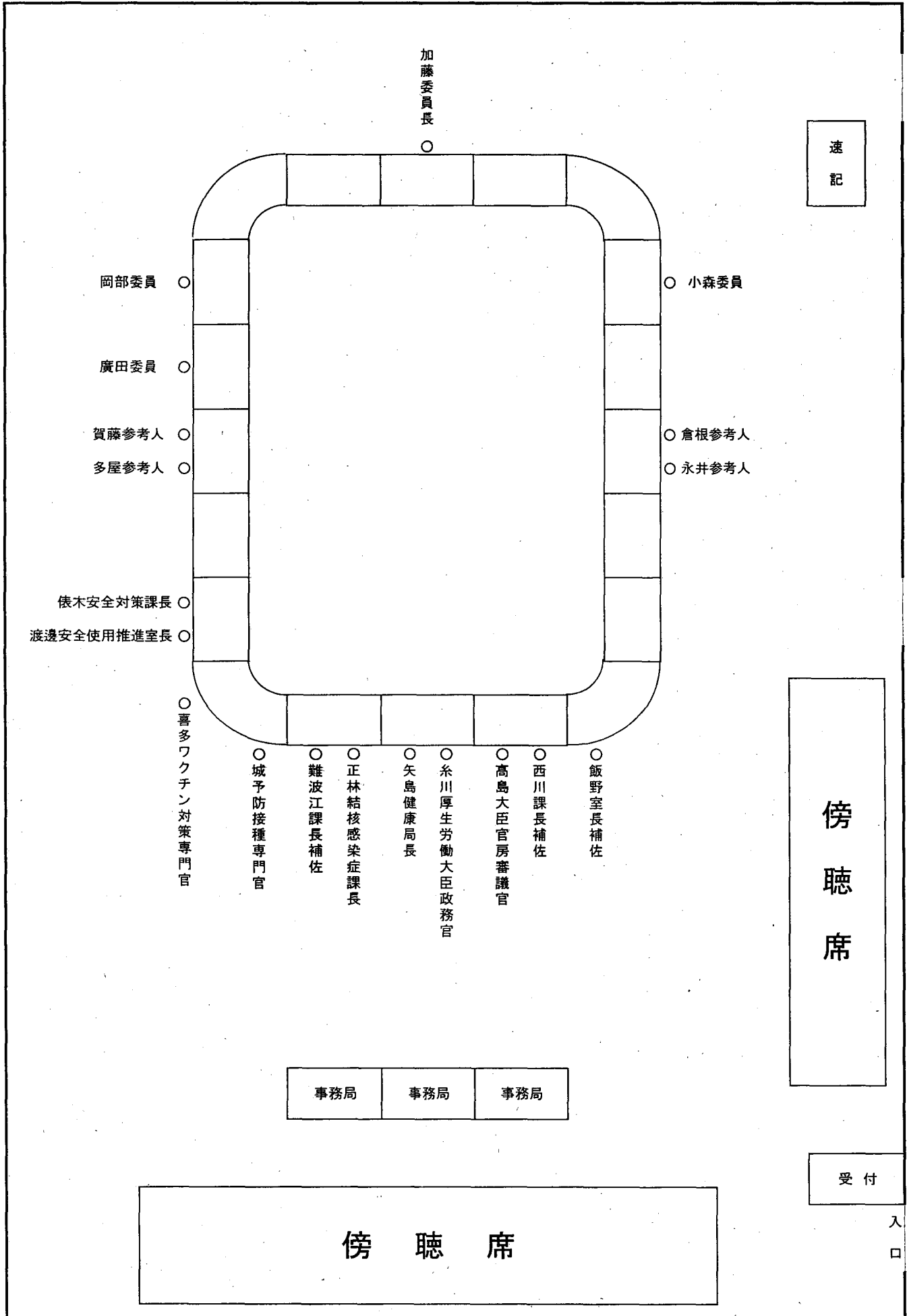
- | | |
|-------|---|
| 資料1-1 | 日本脳炎の予防接種死亡例について |
| 1-2 | 日本脳炎の予防接種死亡例について(委員限り) |
| 資料2 | 日本脳炎の予防接種に関する現状について |
| 資料3 | わが国の日本脳炎に関する疫学情報 |
| 資料4 | 日本脳炎に関する諸外国の状況 |
| 資料5 | 積極的勧奨の差し控え(平成17年5月～22年3月)に対する対応について |
| 資料6 | 厚生科学審議会感染症分科会予防接種部会日本脳炎に関する小委員会の設置について(改正案) |

- | | |
|-------|----------------------|
| 参考資料1 | 日本脳炎に関する小委員会中間報告 |
| 参考資料2 | 日本脳炎に関する小委員会第2次中間報告 |
| 参考資料3 | 日本脳炎に関する小委員会第3次報告 |
| 参考資料4 | 日本脳炎に関する小委員会第4次報告 |
| 参考資料5 | 予防接種法施行令(抜粋) |
| 参考資料6 | 添付文書(乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン) |

「第7回 厚生科学審議会感染症分科会予防接種部会 日本脳炎に関する小委員会」座席図

日時:平成24年10月31日(水)10:00~12:00
会場:厚生労働省 省議室(9階)

日
比
谷
公
園
側



速記

岡部委員 ○

廣田委員 ○

賀藤参考人 ○

多屋参考人 ○

俵木安全対策課長 ○

渡邊安全使用推進室長 ○

○喜多ワクチン対策専門官

○城予防接種専門官

○難波江課長補佐

○正林結核感染症課長

○矢島健康局長

○糸川厚生労働大臣政務官

○高島大臣官房審議官

○西川課長補佐

○飯野室長補佐

○小森委員

○倉根参考人

○永井参考人

事務局

事務局

事務局

傍聴席

傍聴席

受付

入口

厚生科学審議会感染症分科会予防接種部会
日本脳炎に関する小委員会 委員名簿

(委員)

岩本 愛吉 東京大学医科学研究所感染症分野教授

岡部 信彦 川崎市衛生研究所長

○加藤 達夫 独立行政法人国立成育医療研究センター名誉総長

小森 貴 社団法人日本医師会感染症危機管理対策担当常任理事

廣田 良夫 大阪市立大学大学院医学研究科教授

宮崎 千明 福岡市立西部療育センター長

○は委員長

※ 下線部が前回小委員会より変更

日本脳炎の予防接種死亡例について

症例①

1. 報告内容

(1) 事例

5歳~9歳未満の小児。

平成24年7月、日本脳炎ワクチン接種。接種前の体温36.7℃。

接種翌日、鼻水・咳・体熱感などの感冒症状が出現。

接種2日後夜、38.9℃の発熱を認めたため解熱剤使用するも発熱継続。23時55分、硬直性のけいれん認めたため病院受診。1時30分、抗けいれん剤使用にてけいれん消失。7時13分、硬直性のけいれんくり返すようになり気管内挿管。12時、けいれん重積にて転院。

CT・MRI・髄液検査にて急性脳症と診断。DIC・多臓器不全を認めたため再度転院。

急性脳症に対し人工呼吸管理、血漿交換、CHDF（持続的血液濾過透析）、ステロイドパルス、水分管理による治療を開始。

接種5日後、瞳孔拡大、対光反射消失、自発呼吸消失し、脳浮腫・脳ヘルニアの進行が考えられた。

接種7日後、血圧低下と不整脈を認め、死亡。

死因は急性脳症と考えられ、剖検は実施されていない。

(2) 接種されたワクチンについて

医薬品名：乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン

製造販売元：阪大微生物研究会

販売名：ジェービックV

ロット番号：ビケン JR128

(3) 接種時までの治療等の状況

早産、超低出生体重児、帝王切開にて出生。出生時仮死、呼吸不全のため約2ヶ月間の人工呼吸管理施行。

甲状腺機能低下症に対し内服加療、発育遅延に対しリハビリ継続中。

1歳発症のてんかんに対し内服加療中。

2. ワクチン接種との因果関係についての報告医の意見

ウイルス感染を契機に発症した急性脳症と考える。

日本脳炎ワクチンと急性脳症との因果関係は不明。

ワクチンの関与を積極的に否定する根拠もないことから、因果関係は不明とした。

3. 専門家の意見

○A 先生：

ワクチン接種と死亡との間に前後関係はあるがワクチン接種が明らかな原因となるだけのはっきりとした因果関係は認められない。主治医は患児の直接的な死因は急性脳症であるとしていることから、ワクチン接種翌日に発症したウイルス感染症が急性脳症の原因となったことも考えられる。

○B 先生：

中枢神経系に炎症を示すものがあれば（剖検所見）、提示いただきたい。

それらのない現段階の資料では、診断としては急性脳症の可能性はあるが、確定には至らない。

急性脳症であるとした場合、接種後 2 日目の発症は、日本脳炎ワクチンに発症原因を求めるのであれば、時間的には発症まで早すぎるように思うが、否定を確定するものではない。

データ不足で断定的なことは言えないが、原資料だけで判断するのであれば、急性脳症の疑い、日本脳炎との因果関係は不明。しかしこれを積極的に否定する確証はない（資料不足である）

○C 先生：

この情報からは接種翌日の上気道感染の原因となったウイルスによる急性脳症が死因と判断される。しかし、ワクチン接種翌日から始まった症状であり、普段なら上気道炎で終息するところが、ワクチン接種により何らかの免疫応答の異常をきたし急性脳症を引き起こした可能性を完全に否定することはできない。

以上から、日本脳炎ワクチン接種と死亡の因果関係を否定することは困難と判断する。

○D 先生

基礎疾患にかなり重篤な脳神経障害があり、何らかの感染（CRP の上昇あり）でけいれんが多発した。けいれんでは DIC や多臓器不全は起こらないので、やはり感染のためと考えるのが妥当で、ワクチンとの因果関係はないと判断する。

○E 先生：

てんかん児のワクチン接種に関しては「神経疾患と予防接種」 栗屋豊 小児感染免疫、19(4):420-426、2007 で引用されているようなてんかん児や重症心身障害児に対して、リスクを軽減してベネフィットを向上させるためのワクチン予防接種基準がすでに作成されている。

見解としては、今回症例概要に書かれた病歴経過と髄液検査所見からワクチン接種後の ADEM は否定的である。ワクチン接種後の脳炎も厳密な意味、つまり髄膜炎合併がないものも可能性はきわめて低いと思われる。ワクチン接種による ADEM や脳炎は否定的と考えられる。

①それ以外のワクチン接種を直接誘因とするてんかんの増悪やその他の脳症は可能性としてゼロではないが低い。

②ワクチン接種後の発熱は既知の副反応であり、発熱がてんかんを増悪させた可能性がある。ここで問題となるのは、年齢的には問題ないが、体重はきわめて小さく、0.5ml のワクチン接種は多かった

可能性がある。

上記疾患で、体重がすくなく、寝たきり、クレチン症があり、易感染性は非常に高いためさらに次の二つの可能性がある。

③感染症による発熱とてんかんの増悪

④その他の感染による脳炎（髄膜症状なしの）による発熱とてんかん

専門委員としては上記4つの可能性をあげるが、②と③がもっとも考えやすい。しかし、この二つの鑑別は困難で有り、②のワクチンの副反応によって今回の事象がでたかどうか断定することは容易ではない。

しかし、この様なもともと基礎疾患が重篤な児の場合は、ワクチン接種後の発熱がきっかけとなり、体調不良となり、てんかん重積状態になったと考えるのは臨床医的には考えやすい因果関係と考える。その場合、ワクチン投与量に関する議論も必要となる。

○F先生

7月9日のワクチン接種後の症状、「7月10日鼻汁・咳嗽・体熱感、11日38.9℃発熱を発熱」は、ワクチンとの因果関係は否定できない症状で発症している。

しかし、その後、強直性けいれんを生じ、更に頻発し、急速に重症化、DICと多臓器不全に、一日で至った経過に関しては、いくつかの要因を整理しておく必要があると思う。

既往歴に、てんかんがあり、最終発作は5歳時、1-2ヶ月に1回10分程度とあるが、どのようなてんかん発作か、また、7月11日夜から認められたけいれん発作は普段認めたてんかん発作と発作型は異なるのか。

かかりつけ医は発作型を知っているのか。今回のA、B、Cのいずれかの病院がかかりつけだったのか。

B病院の髄液検査では、「ほぼ正常」とあるが、具体的には細胞数、蛋白、糖など数値はどうだったのか。

C病院の担当医は、「ウイルス性」の発症と考えているもののウイルス感染を疑わせる根拠は「7月10日鼻汁・咳嗽・体熱感」のみとしているが、B病院の検査所見として、髄液検査（ごく軽度の細胞数の上昇等はなかったのか）、記載はないものの血液検査等から、感染を否定できる所見は全くなかったのかについてB病院の担当医の見解を含めて確認したいところである。

その上で、C病院の担当医の見解の様に、「ウイルス感染を契機として発症した急性脳症の可能性はある」としても、「一般的に認められるワクチン接種による急性脳症との臨床症状、検査所見とにおいて明確に鑑別できる根拠となる所見がない」のであれば、本件の「ワクチン接種と副反応及び死因」について「因果関係を否定することはできない」と考える。

症例②

1. 報告内容

(1) 事例

10歳の小児。

平成24年10月、日本脳炎ワクチン接種。接種前の体温36.8℃。

17時15分、来院。不安なのか、診察室から出たり入ったりしていた。

17時20分、待合室ソファにて、母が右、看護師が左に座り、腕を組むような恰好でワクチン接種。その後、絆創膏を看護師が貼り、本人は玄関方向へ数歩歩き、座り込むようにして横になった。その後、数回左右に体を揺さぶり横向きになる。

17時25分、顔が見えない方向の横向きの状態で、母親がおかしいのに気づく。顔色不良・反応なし。心肺停止状態のため心臓マッサージ開始し、救急要請。

17時36分、救急隊到着。モニター装着にて脈なし、嘔吐なし。全身観察にて発疹なし。「ショックやアナフィラキシーっぽくない。少し口唇にチアノーゼあり。」(救急隊より聞き取り)

17時55分、心肺蘇生継続し、救急搬送。

18時6分、病院到着。すぐに挿管し、血性混じりの水分多く流出し、吸引。心臓マッサージ継続しながら薬物投与くり返す。心電図、心エコー等で心拍確認しつつ進めるも、心拍再開なく、全く心臓に動きなし。AEDはつけていたが、心静止状態であり、除細動不可のため、ひたすら胸骨圧迫継続。約2時間心肺蘇生を実施したが、心拍再開は一度もなく、薬に対する反応もなし。

19時49分、死亡。死後CTにて明らかな異常なし。異常死と判断し、警察へ。

(2) 接種されたワクチンについて

医薬品名：乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン

製造販売元：阪大微生物研究会

販売名：ジェービックV

ロット番号：ビケンJR155

(3) 接種時までの治療等の状況

幼児期に広汎性発達障害と診断され、平成23年児童精神科通院開始。薬剤の変更を経て、平成24年6月よりピモジド製剤+アリピプラゾールにて内服加療。9月、前記2剤に塩酸セルトラリンを追加処方し、内服薬3剤併用。

2. ワクチン接種との因果関係についての救命救急センター長の意見

普通は若い人は蘇生処置をすると1回は戻ってくる。なんで戻らなかったのか不思議。考えられないこと。バイスタンダーCPRを実施しているのでまず普通は心拍が戻ってくる。仮に5分くらい止まっても胸骨圧迫をしていて、病院で薬を使えば必ず戻る。唯一、心筋梗塞など心臓そのものに原因がない限りであるが。本当にピクリとも動かなかった。常識的には心臓に異常がなければ起こりえない症例。アナフィラキシーショックは、心臓が悪くなる病気ではない。血管が開いて血圧

が下がるものであるため、あまり原因として考えられない。

3. 処方薬剤

- (1) アリピプラゾール：副作用に心電図異常。本剤における治療中原因不明の突然死が報告されている。
- (2) ピモジド製剤：SSRI との併用禁忌。本剤による治療中、原因不明の突然死が報告されている。心電図異常に続く突然死も報告されているので、特に QT 部分の変化があれば中止すること。
- (3) 塩酸セルトラリン (SSRI)：オーラップ投与中の患者には、QT 延長を引き起こすことがあるので、投与禁忌であり併用禁忌。

4. 専門家の意見

○A 先生：

発疹などのアナフィラキシーショックの際に出現する症状もなかったことから本児にアナフィラキシーショックが生じていた可能性は低い。また、蘇生治療に対して心臓が全く反応しなかったことは小児の突然死としてはまれであり、予防接種実施前から心臓に何らかの問題があった可能性も否定できない。

通常は暴れる子どもを無理矢理押さえつけて予防接種を行ったとしても、接種された子どもが 10 分後に心肺停止をきたすことは考えられない。

しかしながら、死亡した本児が内服していた薬剤 3 剤にはいずれも QT 延長を起こす副作用があり、それらの薬剤の相互作用によって心停止が生じた可能性は否定できない。さらに、先天性あるいは薬剤の副作用として患児に重篤な QT 延長が生じていた場合、予防接種を実施したことによる強い痛み刺激が心停止を起こした可能性については現時点で完全には否定できない。

なお、D 病院の外來で 3 種類の抗精神薬を投与されていた患児に心電図検査が行われていたのか、即ち、QT 延長などの異常または副作用がなかったなどの検索が行われていたのかについても詳細が知りたい。

○B 先生

急激な心停止が考えられるため、ワクチンによるアナフィラキシーは考えられないが、全面的に否定できるものではない。

一方で急激な心停止に心疾患が関与すると考えるならば、剖検の心臓のマクロ結果、これまでの心電図の記録があれば、それらが資料として重要。それらのない現段階では、使用した薬物による突然死の可能性（添付文書）、併合禁忌薬の使用による可能性（添付文書）は、もっとも考えられる。服用状況の確認に加えて、血清が保存されておりなおかつ技術的に可能であれば、これらの薬物の血中濃度の測定を行うことは、意味あることではないか。

また予防接種をしたという行為、暴れたことを抑制したという行為が、どの程度心停止に影響したかは不明と言わざるを得ない。

資料不十分ではあるが、現段階で日本脳炎ワクチンの直接的影響は極めて少ないと考えるが、ミクロも含んだ剖検所見等、さらなる検討が必要である

○C 先生：

日本脳炎ワクチン接種直後の心停止症例で、ワクチン接種との因果関係は強く疑われる。意識消失時（17：25）、心音が聴取されないにもかかわらず血圧が 110 くらいあったことから、アナフィラキシーではなく、この時点では心室頻拍（細動か粗動）であった可能性がある。しかし、11 分後（17：36）に救急隊が到着した時点では ECG モニターで波形がなく心停止状態に陥っていたと考えられる。

心室頻拍をきたした可能性としては痛みや恐怖に伴うカテコラミン誘発性のもの、あるいは、今まで失神の既往がないことから確定はできないが先天性あるいは二次性の QT 延長があり、ワクチン接種による痛み刺激そのものか驚愕により心室頻拍が引き起こされたと推測される。この症例で特に問題となるのは、9 月から CYP3A4 で代謝されるピモジドと併用禁忌のセルトラリン塩酸塩が処方されていたことで、二次性 QT 延長があった可能性は考慮しておくべきと思います。

以上より、日本脳炎ワクチンそのものというよりは、ワクチン接種による痛み（あるいは驚愕）刺激によって背景として存在した可能性がある QT 延長に伴う心室性不整脈が死因となったと推測する。

○D 先生：

10 歳のお子さんに 3 剤の向精神薬を投与しているので、かなりひどい基礎疾患があったと推定する。ワクチンでアナフィラキシーやショックがなく、突然死しているので、向精神薬の副作用かなにかワクチン以外の要因が強いと判断する。

○E 先生：

このケースの死因は救急センター長の先生の発現が示唆しているところに注目すべきかと思われる。すなわち、アナフィラキシーショックの様な血管虚脱に続く経過としては考えにくく、「心臓そのものに原因がある」死ということである。いうまでもなく、抗精神病薬は突然死の可能性が添付文書に記載され注意喚起を行っており、ピモジド製剤と SSRI（セルトラリン塩酸塩）との併用は QT 延長を引き起こし、これによりときに死を招く危険があることは添付文書が警告しているとおりである。したがってこれが原因である可能性を否定できない。ところがこんな仮説もある。東大法医学部教授吉田謙一先生のグループの研究として身体拘束そのものが心停止を惹起する可能性について言及したものがあり、広汎性発達障害はそれが生じやすいリスクファクターである可能性もあるというものである。吉田先生らは身体拘束による突然死には Gap Junctions(GJs)の主要構成蛋白 Connexin 43(Cx43)が関与しているという仮説を出しているようである。私はこの点にはまったく門外漢でよく理解できないところだが、このような拘束そのものが心停止を導く可能性があるとするならこれは必ずしも投与した薬物が原因ともいいかねるところでもある。(BBRC、 393 (3):449-54、 2010、 *Circ J*、 74(12):2693-701、 2010、 *Synapse*、 62(7):501-7、 2008)

○F 先生：

発見されるまでの状態は記載されていないため、十分な情報が得られておらずブライトン分類でのアナフィラキシーの症例定義に合致するかどうか判断できない（カテゴリー 4）。

ワクチン接種と突然死との間に前後関係はあり、ワクチン接種と死亡までの時間は密接しているが、基礎疾患のため服用していた薬剤の影響も考慮する必要がある、因果関係は否定も肯定もできないと考えます。

日本脳炎の予防接種に関する現状について

1. ワクチン出荷量(平成21年度～24年度見込み).....	1
2. 予防接種率・被接種者数(平成12年度～22年度)	2
3. 副反応報告頻度(平成12年度～24年10月)	3
4. 副反応報告の状況(平成6～23年度(暫定))	
4-1. 平成6年度～16年度	4
4-2. 平成17年度～23年度(暫定)	5
5. 薬事法に基づく、副作用報告状況	6
6. 脳炎脳症の発生頻度	7
7. 副反応報告に基づく脳炎脳症の報告症例	
7-1. 平成21年度、22年度	8
7-2. 平成23年度	9
7-3. 平成24年度	10
8. 薬事法に基づく脳炎・脳症・急性散在性脳脊髄炎(ADEM)の報告症例 (副反応報告のあった症例を除く)	11
9. 新ワクチンでのADEM発生頻度(平成21年6月～平成24年9月)	12

1. ワクチン出荷量（平成21年度～24年度(見込み)）

0.5mL換算(単位:本)

	ワクチン名	ワクチンメーカー	21年度	22年度	23年度	24年度見込み
乾燥細胞培養 日本脳炎ワクチン	ジェービックV	阪大微研	2,871,318	4,974,903	5,089,597	5,245,000
	エンセバック 皮下注用	化血研	0	137,612	1,478,587	1,650,000
合計			2,871,318	5,112,515	6,568,184	6,895,000

(財)阪大微研及び(財)化血研提供資料に基づき作成

2. 予防接種率・被接種者数(平成12年度～22年度)

(予防接種率)

(単位:%)

年度(平成)	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
1期初回(1回)	84.9	90.6	91.9	92.6	83.0	22.1	4.0	13.7	22.1	61.2	171.6
1期初回(2回)	81.2	86.5	88.6	89.6	81.1	16.7	3.6	13.3	21.7	54.6	161.9
1期追加	69.8	72.9	73.6	75.3	70.8	15.6	3.3	6.9	11.3	16.0	48.5
2期	65.0	67.9	69.3	67.6	65.6	15.8	1.4	3.9	7.0	10.6	23.7
3期	48.3	50.5	51.3	51.5	48.4	11.1	—	—	—	—	—

※対象者は総務省人口推計による対象年齢人口、被接種者数は、厚生労働省統計情報部「地域保健事業報告」により計上

(被接種者数(回))

(単位:万人)

年度(平成)	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
1期初回(1回)	101	103.9	103.3	108.1	97	25.4	4.5	15	23.2	65.6	183.9
1期初回(2回)	96.5	99.3	99.6	104.5	94.8	19.2	4.1	14.5	22.8	58.5	173.5
1期追加	82.7	83.5	84.7	88.2	82.5	18.2	3.8	7.7	12.3	16.7	51.6
1期 合計	280.2	286.7	287.6	300.8	274.3	62.8	12.4	37.2	58.3	140.8	409
2期	78.6	78.7	79	81.8	78.9	18.7	1.7	4.6	8.2	11.8	27.6
3期	66.5	65.3	64.5	65.0	59.9	13.4	—	—	—	—	—
合計	425.3	430.7	431.1	447.6	413.1	94.9	14.1	41.8	66.5	152.6	436.6

※平成12年度から22年度の被接種者数は、厚生労働省統計情報部「地域保健事業報告」により計上

3. 副反応報告頻度(平成12年度～23年度(暫定))

	副反応報告数(件)	被接種者数(回)	頻度(10万接種あたり)
平成12年度	82	4,253,391	1.9
平成13年度	63	4,307,583	1.5
平成14年度	62	4,311,446	1.4
平成15年度	92	4,476,121	2.1
平成16年度	77	4,132,470	1.9
平成17年度	24	950,060	2.5
平成18年度	3	141,421	2.1
平成19年度	7	418,812	1.7
平成20年度	11	666,631	1.7
平成21年度	31	1,526,771	2.0
平成22年度	148	4,367,716	3.4
平成23年度(暫定)	146	5,611,321	2.6

※1)副反応報告数は、平成17年1月27日付健康局長通知「定期の予防接種の実施について」に基づく副反応報告により計上

※2)平成12年度から平成22年度までの被接種者数は、厚生労働省統計情報部「地域保健事業報告」により計上

※3)平成23年度(暫定)の被接種者数(回)は、平成22年度の出荷量と被接種者数の比を用いて出荷量から計算した数値

注)副反応報告書は、予防接種との因果関係の有無に関係なく予防接種後に健康状況の変化をきたした症例を集計したものであり、これらの症例の中には、予防接種によって引き起こされた反応だけでなく、予防接種との関連性が考えられない偶発事象等も含まれている。集計に当たっては、予防接種との因果関係がないと思われるもの、もしくは、報告基準の範囲外の報告等についても排除せず、単純計算としてまとめている。

4-1. 副反応報告の状況(平成6年度～23年度(暫定))

	アナフィ ラキシー	全身 蕁麻疹	脳炎 脳症	痙攣	運動 障害	その他 神経 障害	局所異 常腫脹	全身 発疹	39℃以 上発熱	異常 反応	その他	総数 (件)	総数 (人)	(うち 死亡例)
平成6年度	5	—	2	2	1	2	3	8	15	1	16	55	—	0
平成7年度	1	0	2	2	0	0	0	2	0	1	6	14	—	0
平成8年度	14	9	0	1	1	0	2	4	29	8	22	90	85	0
平成9年度	17	22	4	3	0	3	2	0	23	0	32	106	106	1
平成10年度	24	16	5	0	1	0	2	5	12	7	31	103	84	1
平成11年度	13	16	4	6	0	4	1	0	10	3	24	81	71	0
平成12年度	13	13	2	6	0	1	0	6	15	9	17	82	72	2
平成13年度	11	14	0	2	0	1	1	2	12	12	8	63	63	0
平成14年度	13	11	0	6	0	5	1	6	7	8	5	62	55	0
平成15年度	7	15	8	10	0	4	0	6	19	9	14	92	80	0
平成16年度	7	11	5	7	0	5	0	5	19	7	11	77	60	0

各年度の予防接種後副反応報告書集計報告書

※1)平成6年度の報告数は平成6年10月1日から平成7年9月30日に報告された数

※2)平成7年度の報告数は平成7年10月1日から平成8年3月31日に報告された数

4-2. 副反応報告の状況(平成6年度～23年度(暫定))

	アナフィラキシー	全身蕁麻疹	脳炎脳症	痙攣	運動障害	その他神経障害	局所異常腫脹	全身発疹	39℃以上発熱	異常反応	その他	総数 (件)	総数 (人)	(うち死亡例)
平成17年度	1	1	2	1	0	2	0	1	7	1	8	24	19	0
平成18年度	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	3	3	0
平成19年度	0	0	0	1	0	1	0	0	2	0	3	7	7	0
平成20年度	0	1	3	0	0	1	0	2	0	2	2	11	9	0
平成21年度	1	2	1	1	0	2	0	3	11	3	7	31	28	0
平成22年度	1	5	3	12	3	4	0	9	70	0	41	148	109	0
平成23年度 (暫定)	2	6	9	13	2	5	0	11	59	26	13	146	123	0

各年度の予防接種後副反応報告書集計報告書

※1)平成22年度は、「脳炎脳症」欄にマウス脳による製法の日本脳炎ワクチンによる副反応報告が1件含まれている。

※2)平成23年度は、現在評価中であり、暫定値である。

注)副反応報告書は、予防接種との因果関係の有無に関係なく予防接種後に健康状況の変化をきたした症例を集計したものであり、これらの症例の中には、予防接種によって引き起こされた反応だけでなく、予防接種との関連性が考えられない偶発事象等も含まれている。集計に当たっては、予防接種との因果関係がないと思われるもの、もしくは、報告基準の範囲外の報告等についても排除せず、単純計算としてまとめている。

5. 薬事法に基づく、新ワクチンの副作用報告状況

平成21年6月2日～平成24年10月29日までに報告された副作用症例の副作用種類別報告件数は以下の通り。

副作用器官別大分類 (soc)	副作用名	件数	副作用器官別大分類 (soc)	副作用名	件数	副作用器官別大分類 (soc)	副作用名	件数
胃腸障害			血管障害			腎および尿路障害		
	悪心	1		ショック	3		ネフローゼ症候群	1
	嘔吐	14		神経原性ショック	1		乏尿	1
一般・全身障害および投与部位の状態				川崎病	2	精神障害		
	高熱	1	呼吸器、胸郭および縦隔障害				異常行動	1
	状態悪化	1		咽頭紅斑	1		気分変化	1
	全身性浮腫	2		咳嗽	1		自発発語の減少	1
	多臓器不全	1		口腔咽頭痛	1	代謝および栄養障害		
	注射部位そう痒感	1		非感染性クループ	1		食欲減退	1
	注射部位血腫	1		鼻出血	1		低蛋白血症	1
	粘膜出血	1		鼻漏	1	皮膚および皮下組織障害		
	発熱	52		喘息	1		そう痒症	1
	浮腫	1	神経系障害				ヘンホ・シェーンライン紫斑病	2
	歩行障害	1		ギラン・バレー症候群	2		紅斑	2
	無力症	1		ジスキネジー	1		紫斑	1
感染症および寄生虫症				てんかん重積状態	2		多形紅斑	2
	気管支炎	1		意識消失	2		点状出血	2
	手足口病	1		急性散在性脳脊髄炎	11 ^注		膿疱性乾癬	1
	鼻咽頭炎	1		強直性痙攣	1		発疹	3
	副鼻腔炎	1		傾眠	1		皮下出血	1
	無菌性髄膜炎	2		失神	1		蕁麻疹	12
肝胆道系障害				失神寸前の状態	1	免疫系障害		
	肝機能異常	2		小脳性運動失調	3		アナフィラキシーショック	2
眼障害				振戦	1		アナフィラキシー反応	4
	眼瞼浮腫	1		第7脳神経麻痺	1	良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)		
筋骨格系および結合組織障害				頭痛	4		組織球形壊死性リンパ節炎	2
	横紋筋融解症	2		熱性痙攣	17	臨床検査		
	関節痛	2		脳炎	4		血圧低下	1
血液およびリンパ系障害				脳症	5		血小板数減少	2
	血小板減少症	1		浮動性めまい	1		白血球数減少	1
	血小板減少性紫斑病	1		片麻痺	3	副作用症例件数	124	
	特発性血小板減少性紫斑病	2		痙攣	21	副作用件数	237	
	播種性血管内凝固	1						

医薬食品局安全対策課提供資料

薬事法に基づく副作用の報告は、予防接種実施要領に基づく副反応報告と基準が異なり、死亡、障害、それらに繋がるおそれのあるもの、入院相当以上の重篤症例について報告されるが、必ずしも重篤でないものも「重篤」として報告されるケースがある。また、その後の調査等により報告対象でないことが確認され、報告が取り下げられる可能性がある。

注：同一症例で2回発現したとして報告されている1症例を含み症例数としては10症例。

6. 脳炎脳症及びADEMの報告頻度

年度	脳炎脳症	うちADEM	被接種者数(回)	脳炎脳症報告頻度	ADEM報告頻度
平成9年	4	3	4,204,981	1,051,245	1,401,660
平成10年	5	4	4,196,384	839,276	1,049,096
平成11年	4	4	4,360,302	1,090,075	1,090,075
平成12年	2	1	4,253,391	2,126,695	4,253,391
平成13年	0	0	4,307,583	0	0
平成14年	0	0	4,311,446	0	0
平成15年	8	6	4,476,121	559,515	746,020
平成16年	5	2	4,132,470	826,494	2,066,235
平成17年	2	1	950,060	475,030	950,060
平成18年	0	0	141,421	0	0
平成19年	0	0	418,812	0	0
平成20年	3	3	666,631	222,210	222,210
平成21年	1※1	1※1	1,526,771	1,526,771	1,526,771
平成22年	3※2	0	4,367,716	1,455,905	0
平成23年	9	7	5,611,321	623,480	801,617
平成24年 (9月末まで)	4※3	2※3	2,945,263	736,315	1,472,631

報告頻度:(被接種者数)/(副反応報告数)

- 副反応報告数は、平成17年1月27日付健康局長通知「定期の予防接種の実施について」に基づく副反応報告により計上
- 平成9年度から平成22年度までの被接種者数は、厚生労働省統計情報部「地域保健事業報告」により計上
- 平成23,24年度の副反応報告数は、現在評価中であり、暫定値である
- 平成23,24年度の被接種者数(回)は、平成22年度の出荷量と被接種者数の比を用いて出荷量から計算した数値

※1 当該症例については、後に健康被害救済審査で否認され、学会にてウイルス性髄膜脳炎であった可能性が高いと報告された。

※2:3症例のうち1例は旧ワクチンによる副反応の報告である

※3:報告症例のうち1例は前年度に引き続き報告されている(重複報告)

7-1. 新ワクチンの副反応報告に基づく脳炎脳症の報告症例

平成21年度 脳炎脳症1件

	接種日	年齢	ワクチン	診断名	副反応報告書による詳細	備考
1	H21.7	5歳未満	微研JR005	ADEM	接種15日後に発熱、16日後に嘔吐、頭痛、眼球上転、眼振。CT異常なし。髄液細胞数58/mm ³ 。脳波異常なし。接種22日後MRIにてADEMの診断。接種27日後症状軽快にて退院。接種35日後頭部MRI著変なし。接種41日後以降接種100日後まで症状認めず。(先行感染の可能性も否定できない)	その後、疾病・障害認定審査会感染症・予防接種審査分科会により救済認定を否認された。また日本小児科学会雑誌において、「髄液等よりエコーウイルスが分離され、ウイルス性髄膜脳炎であった可能性が高い」との報告がなされている。薬事法上の報告は取り下げられている。

平成22年度 脳炎脳症2件

	接種日	年齢	ワクチン	診断名	副反応報告書による詳細	備考
2	H22.7	5~10歳	微研JR035	急性脳症	接種7日後に一点凝視、意識レベル低下、両下肢のびくつきあり。ダイアップ挿入し、救急搬送。搬送時、発熱、意識障害、右下肢の硬直を認めた。CTでは異常が認められなかったが、脳波異常あり、急性脳症と診断され治療。H23.8 軽快	
3	H22.11	5~10歳	微研JR047	重積型脳炎	接種翌日から40℃前後の発熱がみられ、接種2日後に受診してフロモックス内服。接種4日後に解熱、接種5日後に嘔吐、複雑部分発作を認め救急搬送。同日入院。H23.3 後遺症(てんかん)	

注) 「副反応報告書による詳細」中、転帰に関する記載については、薬事法に基づく報告を含む

7-2.

平成23年度 脳炎脳症9件

	接種日	年齢	ワクチン	診断名	副反応報告書による詳細	備考
4	H23.3	5歳未満	微研JR049	ADEM	接種7日後に発熱あり接種8日後にけいれん発作、発語の低下がみられた。接種10日後から意識障害を認め、MRI撮影後(検査結果未記載)接種12日後にADEMと診断。H23.6 軽快。	
5	H23.3	10～14歳	微研JR053	ADEM	接種約3週間後、易疲労感。接種約4週間後、転びやすい。接種2ヶ月後、下肢の痙性運動障害あり。頭部脊椎MRIにて多発性異常信号認め、ADEMと診断。ステロイドパルスにて徐々に改善するも、易疲労感やつまづきやすい、手に力が入らない症状が残存。H23.12 軽快したが、長期床上生活に伴う廃用性筋萎縮による日常生活動作のしにくさが残存。	平成24年度に報告があった重複症例
6	H23.5	5歳未満	微研JR065	脳症(無菌性急性脳髄膜炎)	I期2回目の接種後2～3時間経過した頃から発熱、頭痛、嘔吐があり再診。対症薬を処方し、帰宅。接種1日後に受診し、血液検査に異常なし。接種2日後も39℃台の発熱が続き、頭痛、嘔吐もみられたため再診し、入院。接種4日後に撮影したMRI、髄液検査で脳炎の所見あり。回復し接種13日後退院。	
7	H23.6	5～10歳	微研JR067	ADEM	接種12日後から発熱等で近医受診。接種38日後に頭痛、足の振るえ、目の斑点あり。接種39日後からものが歪んで見える、虹色に見える等の症状有り、眼科で視神経炎、MRIで皮質下に信号変化が散見され、ADEMと診断されて入院。H23.9 回復。	
8	H23.7	5～10歳	化血E006K	ADEM	接種2日後に39℃台の発熱。翌朝解熱したが、夜間にけいれん発作(意識消失あり)を発症し、救急搬送。抗けいれん剤無効のため入院し、低体温量や、ステロイド療法実施して改善。MRIの所見からADEM疑いと診断。接種31日後のMRIでほぼ正常に改善したため、接種32日後に退院した。H23.8 軽快。	薬事法に基づく報告では「けいれん」とされている。
9	H23.8	5歳未満	微研JR088	ADEM	接種6日後に足底部痛を訴え、接種9日後から発熱。接種23日後から足を引きずっての歩行がみられ、接種29日後から口数が減った。接種31日後から一人で立ち上がることができず、接種33日後には座位の保持不能。不明熱として28日に受診し、同日入院。MRIで白質、小脳、視床に炎症所見があり、経過、検査所見からADEMと診断した。歩行障害、小脳失調、錐体路障害、意識障害があったがステロイドパルスに反応あり、改善傾向にある(入院中)。H23.12 軽快。	
10	H23.8	5～10歳	化血E008K	ADEM	接種17日後に傾眠傾向が出現、接種20日後に頭部CTで右側に低吸収域を認め接種22日後に入院した。入院後の頭部MRIでは右側頭葉等にT2で高信号を認めADEMと診断した。ステロイドパルス療法等で症状改善傾向を認めるも、両下肢疼痛や左上肢の筋力低下があり入院加療中(主治医の観察では後遺症となる可能性が高いと考えられた)H23.10 後遺症(上肢運動障害、筋力低下)あり。	
11	H23.8	5歳未満	微研JR081	脳症	接種12日後に発熱、接種13日後に15分間の持続するけいれんあり。けいれん止めを処方されたが、意識レベルの低下がみられたため、入院となる。MRI及び脳波異常から急性脳症と診断。接種25日後に退院している。H23.9回復	
12	H23.12	5～10歳	化血E014K	ADEM	接種4日後に微熱、左上下肢の間代性けいれん(意識あり)が出現し、救急受診。ダイアアップ挿入するも発作持続したため、再搬送。転送先では、左上下肢のびくつきあり、四肢の動きあまりみられず。頭部MRIでADEMが疑われ、加療中。H24.3 加療中	

注) 「副反応報告書による詳細」中、転帰に関する記載については、薬事法に基づく報告を含む

7-3.

平成24年度 脳炎脳症5例

	接種日	年齢	ワクチン	診断(疑い)	副反応報告書による詳細	備考
13	H23.3	10～14歳	微研 JR053	ADEM	接種約3週間後、易疲労感。接種約4週間後、転びやすい。接種2ヶ月後、下肢の痙性運動障害あり。頭部脊椎MRIにて多発性異常信号認め、ADEMと診断。ステロイドパルスにて徐々に改善するも、易疲労感やつまづきやすい、手に力が入らない症状が残存。接種半年後、再入院。H23.12 軽快したが、長期床上生活に伴う廃用性筋萎縮による日常生活動作のしにくさが残存。	平成23年度に報告があった重複症例
14	H23.10	5～10歳	微研 JR103	脳炎	接種翌日、発熱。接種7日後、けいれん重積。急性脳症にて入院。入院翌日、ICU入室し、全身麻酔管理。重積状態が続くため、約半年間全身麻酔を行った。平成24年5月、入院継続中。一般病棟にてリハビリ中であるが、座位困難、意思疎通困難な状態。H24.5 後遺症(重度心身障害)	
15	H24.3	5～10歳	化血 E019K	ADEM	接種17日後、発熱。その後、発語減少し傾眠傾向。接種22日後、解熱していたものの、項部硬直や髄液細胞数の上昇。脳波で徐波の増加とMRIで右側脳室周囲に高信号域認め、入院。髄液中MBP上昇からADEMと診断。症状軽症のため無治療にて経過観察。入院3日後、項部硬直消失。入院6日後、歩行可能だが左下肢わずかに引きずる。入院10日後、歩行の左右差も消失したため、退院。H24.5 軽快。	
16	H24.7	5～10歳	微研 JR128	急性脳症【死亡】	接種翌日、感冒症状出現。接種2日後、けいれん重積のため近医入院。けいれん群発&SpO2低下のため気管内挿管し、全身管理目的にて前医へ転院。MRIにて急性脳症と診断。多臓器不全となり再度転院。循環作動薬の投与や輸血、CHDFなど施行したが、接種7日後に死亡。死因は急性脳症と考えられる。	
17	H24.10	10～14歳	化血 E030B	脳炎	接種2週間前から頭痛あり。接種翌日から少し元気や食欲がなく、37℃程度の微熱あり。接種7日後、うずくまっているのを発見され、受け答え可、嘔気あり。それから約1時間後、左上肢・両上肢から始まる1-5分のけいれん。1時間の間に3-4回けいれんくり返す。救急外来にて抗痙剤投与にて発作停止。発症後2時間、意識レベルJCS300が続いた。意識回復後、麻痺や局所症状なし。髄液細胞数軽度上昇(60/3)・蛋白正常、MRIにて右後頭部と側頭部にDWIで高信号あり、脳炎と診断。抗痙剤・ステロイド・ACV・抗生剤にて治療開始し軽快傾向。	

注) 「副反応報告書による詳細」中、転帰に関する記載については、薬事法に基づく報告を含む

8. 薬事法に基づく脳炎・脳症・急性散在性脳脊髄炎(ADEM)の報告症例(副反応報告のあった症例を除く)

	接種日	年齢	ワクチン	診断(疑い)	症例票による詳細	備考
18	H23.2	5歳未満	微研JR050	ADEM	接種から約1ヶ月後、38℃台の発熱。9日後、39.1℃の発熱、倦怠感を認める。臥位で意識は傾眠。よびかけには応答。項部硬直あり。髄液検査の結果髄液糖 36mg/dL、タンパク 60mg/dL、単細胞数 77/3/mm ³ で脳脊髄炎と診断。アシクロビル、ステロイドパルス療法開始。Na 124mEq/Lと下がるも以降は改善。H23.5 軽快。	
19	H23.5	5歳未満	微研JR063	ADEM	接種翌日、起床時よりいつもよりハイテンション。夜間にボールを蹴ることのない子、夜間にボールを蹴っていた。接種2日後、出現時と同様の症状であったが、少しましになっていた。接種3日後。いつもの状態に戻っていた。接種8日後、起床時発語なく首を振って合図をしていた。歩行ができずはいはいで移動。両手を使って立ち上がろうとしてもよろつき、結局はいはいで移動していた。約1時間後、「おもちゃを買いに行こうか?」という歩きだす。その数分後には発語、歩行などいつもと同じようになった。H23.5 回復。	
20	H23.10	5~10歳未満	微研JR095	脳炎	接種翌日、発熱、腹痛、嘔吐が出現し、2日後腸炎の疑いで入院。細菌性髄膜炎疑いとして抗生物質、ステロイド加療開始。3日後、頭部MRI検査を実施したが、明らかな異常所見は認められなかったが、脳炎脳症疑いとしてステロイドパルス療法開始。4日後、意識明瞭となり、明らかな神経学的異常所見がみとめられない。11日後、退院。H23.12 回復	
21	H24.3	15~20歳未満	微研	脳炎	接種10日後、発熱。13日後、全身性の麻痺が発現し救急搬送。脳MRIを行ったが、ヘルペス脳炎やADEMに特異的な所見は認められず。1月後、退院。 H24.5 後遺症(てんかん発作、記憶力低下、学習障害)	
22	H24.6	5歳未満	化血E025K	ADEM	接種約2週間から20日後(詳細不明)に発熱で一度入院。接種30日後、一時退院後、再熱発で再度入院。ADEMが発現。H24.9 未回復。	

9. 新ワクチンでのADEM報告頻度

(副反応報告と薬事法に基づく報告の合計)

(平成21年6月～平成24年9月)

	報告数	接種回数	報告頻度
平成21年度	0	1,526,771	0
平成22年度	3	4,367,716	146万回接種に1例
平成23年度	7	5,611,321 (推定)	80万回接種に1例
平成24年度 (9月末)	1	2,945,263 (推定)	295万回接種に1例
合計	11	14,451,071 (推定)	131万回接種に1例
備考	<ul style="list-style-type: none">副反応報告と薬事法に基づく報告を併せた数接種日を基準に分類重複例、取り下げ例を除く	<ul style="list-style-type: none">平成21年度は旧ワクチンの実績 (2ヶ月分) を含む。平成23年度及び平成24年度 (9月末まで) は、平成22年度の出荷量と被接種者数の比を用いて計算した数値。	

(参考)旧ワクチンでのADEM報告頻度:70万から200万回接種に1例程度

第7回厚生科学審議会感染症分科会予防接種部会日本脳炎に関する小委員会
平成24年10月31日(水)10:00~12:00
厚生労働省省議室(合同庁舎5号館9階)

わが国の 日本脳炎に関する疫学情報 (患者報告数、ヒトおよびブタの抗体保有状況)

国立感染症研究所 感染症情報センター

多屋馨子、佐藤 弘

新井 智、多田有希、大石和徳

日本脳炎とは

(内科学(西村書店)、日本脳炎Q&A(国立感染症研究所)、感染症の話より抜粋)

- ・ **アジア地域における最も重要なウイルス性脳炎**
- ・ **流行域は、東アジア、東南アジア、南アジア、北部オーストラリアの一部を含む**
- ・ **小児を中心に世界で毎年約5万人が発症し、およそ1万人が死亡**
- ・ **わが国などの温帯地域での主たる媒介蚊は水田などで発生するコガタアカイエカ**
- ・ **ブタは効率の良い増幅動物、野生のイノシシからウイルスが見つかったという報告もある**
- ・ **ヒトからヒトへの感染はない**

日本脳炎とは

(内科学(西村書店)、日本脳炎Q&A(国立感染症研究所)、感染症の話より抜粋)

- ・ 潜伏期は2週間前後 (6~16日間程度)
- ・ 日本脳炎ウイルスに感染しても、ほとんどの人は軽い症状あるいは無症状に終わるが、一部は髄膜炎あるいは脳炎、脊髄炎を発病する。脳炎の発病率は、日本脳炎ウイルスに感染した100~1000人に1人程度と考えられている
- ・ 日本脳炎に特徴的な症状はなく、急性脳炎としての症状
 - a) 急激な発熱と頭痛で発症し、2~3日で39~40℃以上
 - b) 全身の違和感、嘔吐、下痢、髄膜刺激症状が出現。
 - c) その後、無欲状~昏睡までの意識障害、光線過敏、筋肉の強直、不随意運動、振戦、麻痺、けいれんなどが出現。
- ・ 脳炎症状を起こすと、致死率は18%と高く¹⁾、回復しても50%に後遺症が残る¹⁾

1) Arai S, et al: Japanese Encephalitis: Surveillance and Elimination Effort in Japan from 1982 to 2004. JJID. 61:333-338, 2008

日本脳炎ワクチン

- 昭和29年(1954年)の開発以来、昭和30年(1955年)から日本脳炎ワクチンが国内で生産
- 日本脳炎ウイルスをマウスの脳内に接種。脳炎症状を示した死亡直前のマウスの脳を採取して精製し、ホルマリンで不活化してワクチンを作成
 - ◆ マウス脳成分による脱髄現象の心配→脳成分は検出限界以下で、ワクチンから検出されない
- アレルギー反応の原因とされたゼラチンの除去、保存剤としてのチメロサールの除去→より安全なワクチンが近年使用されてきたが、2005年にワクチン接種後に重症の急性散在性脳脊髄炎の患者発生があり、積極的勧奨が差し控えられ、接種率が激減した
- Vero細胞(アフリカミドリザル腎細胞)由来の日本脳炎ワクチンの開発、2009年から使用開始。2010年度から積極的勧奨の再開

ブタの 日本脳炎ウイルス 感染状況

感染症流行予測調査事業より

ブタは概ね生後6か月～9か月でと畜場に運ばれるため、そのブタが成育していた地域に最近6か月～9か月以内に日本脳炎ウイルスが存在したことを意味する。

感染症流行予測調査事業担当都道府県衛生研究所

2012年度日本脳炎感染源調査

(ブタのHI抗体保有状況)

 北海道立衛生研究所

青森県環境保健センター

宮城県保健環境センター

秋田県健康環境センター

福島県衛生研究所

茨城県衛生研究所

栃木県保健環境センター

群馬県衛生環境研究所

埼玉県衛生研究所

千葉県衛生研究所

神奈川県衛生研究所

新潟県保健環境研究所

富山県衛生研究所

石川県保健環境センター

山梨県衛生環境研究所

静岡県西部食肉衛生検査所

愛知県衛生研究所

 三重県保健環境研究所

 滋賀県衛生科学センター

兵庫県立健康生活科学研究所健康科学研究センター

鳥取県衛生環境研究所

島根県保健環境科学研究所

広島県総合技術研究所保健環境センター

徳島県立保健製薬環境センター

香川県環境保健研究センター

愛媛県立衛生環境研究所

高知県衛生研究所

福岡県保健環境研究所

佐賀県衛生薬業センター

長崎県環境保健研究センター

熊本県保健環境科学研究所

大分県衛生環境研究センター

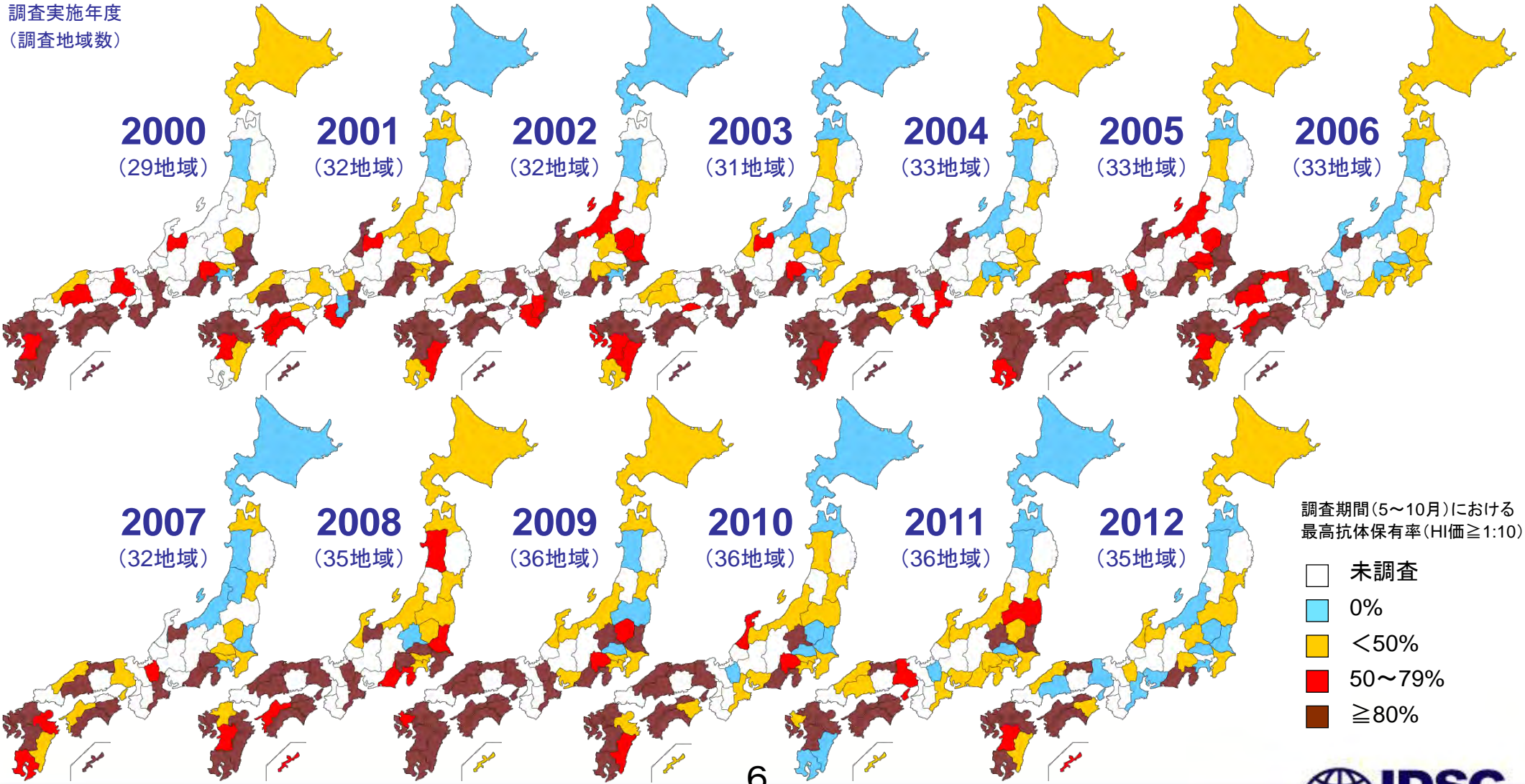
宮崎県衛生環境研究所

鹿児島県環境保健センター

 沖縄県衛生環境研究所

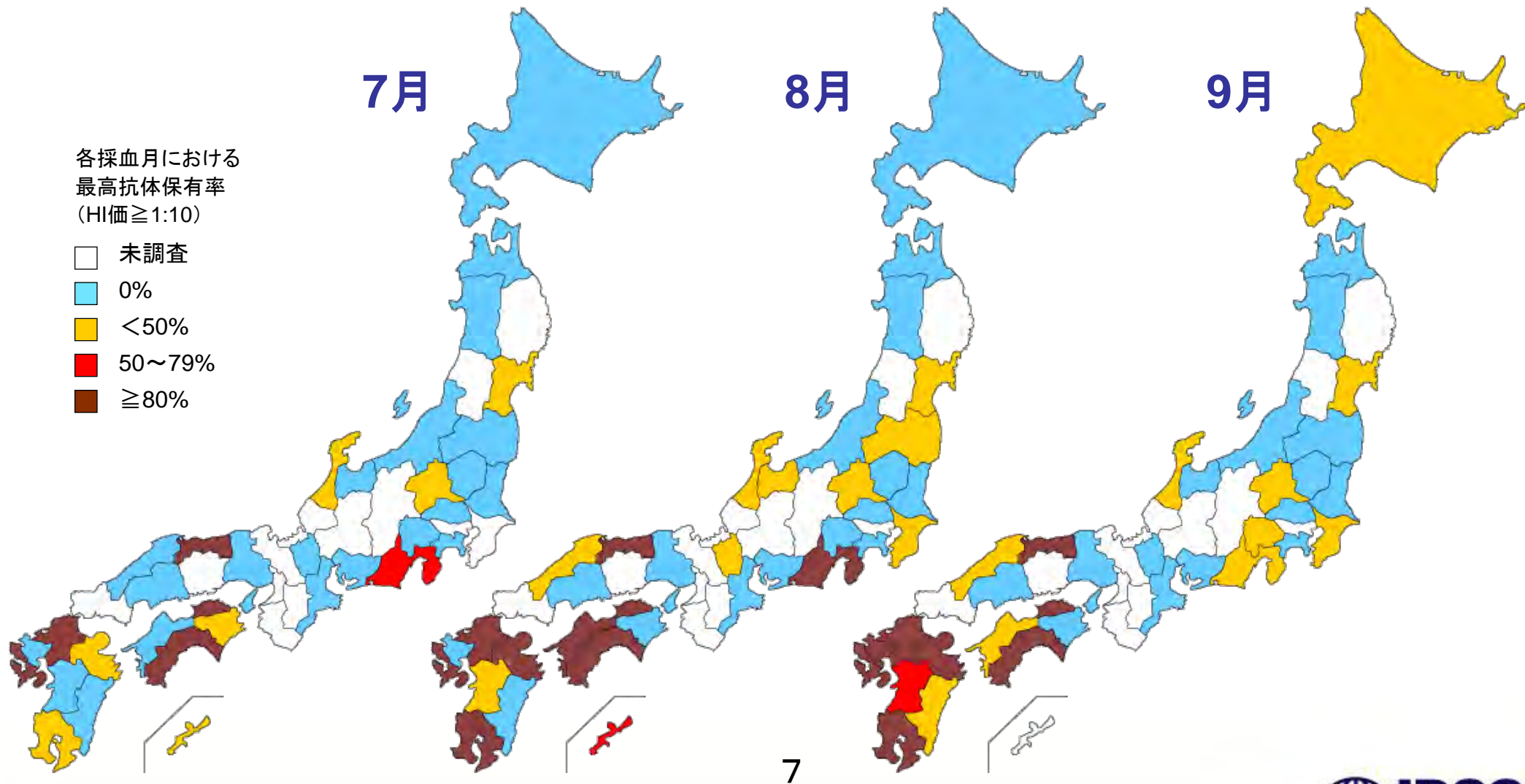
ブタの日本脳炎HI抗体保有状況の年別推移, 2000~2012年

※2012年は2012年10月17日現在の暫定値



ブタの日本脳炎HI抗体保有状況の採血月別推移, 2012年

※2012年10月17日現在暫定値

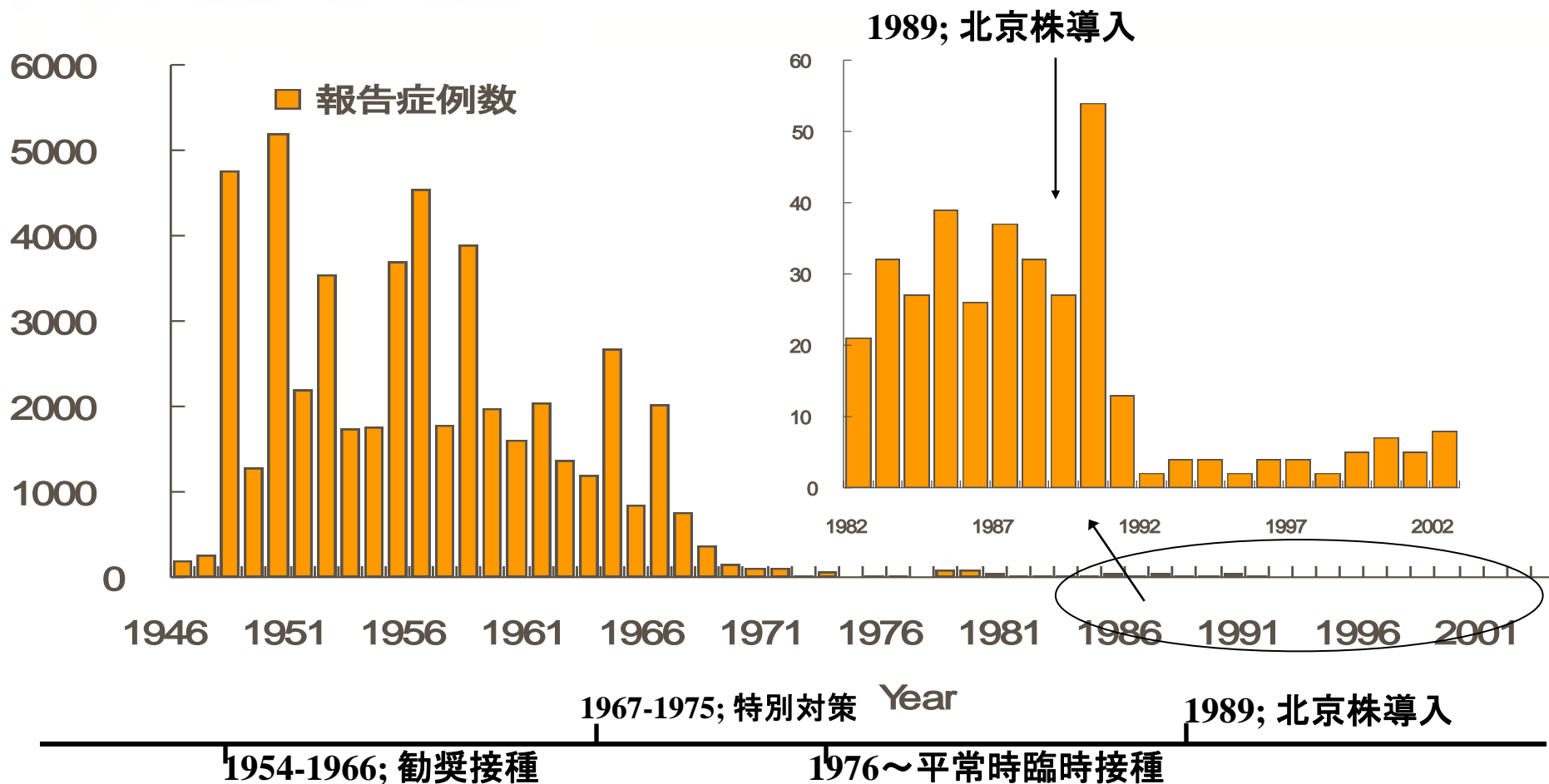


日本脳炎患者報告数

感染症発生動向調査より

日本脳炎は感染症法に基づく4類感染症で、医師は診断後ただちに報告することが義務づけられています。

日本脳炎患者報告数の変化



日本脳炎患者数は1950年代には小児を中心に年間数千人の発生があったと考えられている。1965年には千人以下になったが、1966年は2,000人を超え、患者は55歳以上の高齢者にピークがみられた。

1967年~76年に特別対策として小児のみならず高齢者を含む成人に積極的にワクチン接種が行われ、患者は急速に減少、1980年代は年間数十人の報告となった。1990年に一時50名を超える患者が報告されたものの、その後急速に減少し1992年以降昨年まで毎年10名以下の報告に留まっている。

1991～2011年の日本脳炎患者報告数の年別推移

年	全患者数	14歳以下の患者数	年	全患者数	14歳以下の患者数
1991年 (平成3)	14	1	2005年 (平成17)	7	0
1992年 (平成4)	4	0	2006年 (平成18)	7	1
1993年 (平成5)	8	0	2007年 (平成19)	10	0
1994年 (平成6)	6	1	2008年 (平成20)	3	0
1995年 (平成7)	4	0	2009年 (平成21)	3	2
1996年 (平成8)	6	0	2010年 (平成22)	4	1
1997年 (平成9)	6	0	2011年 (平成23)	9	2
1998年 (平成10)	4	0	Ave.	6.14	0.86
1999年 (平成11)	5	0			
2000年 (平成12)	7	0			
2001年 (平成13)	5	1			
2002年 (平成14)	8	0			
2003年 (平成15)	1	0			
2004年 (平成16)	5	1			
Ave.	5.93	0.29			

感染症発生動向調査事業年報より(1998年以前は伝染病統計より)

2011年日本脳炎患者情報

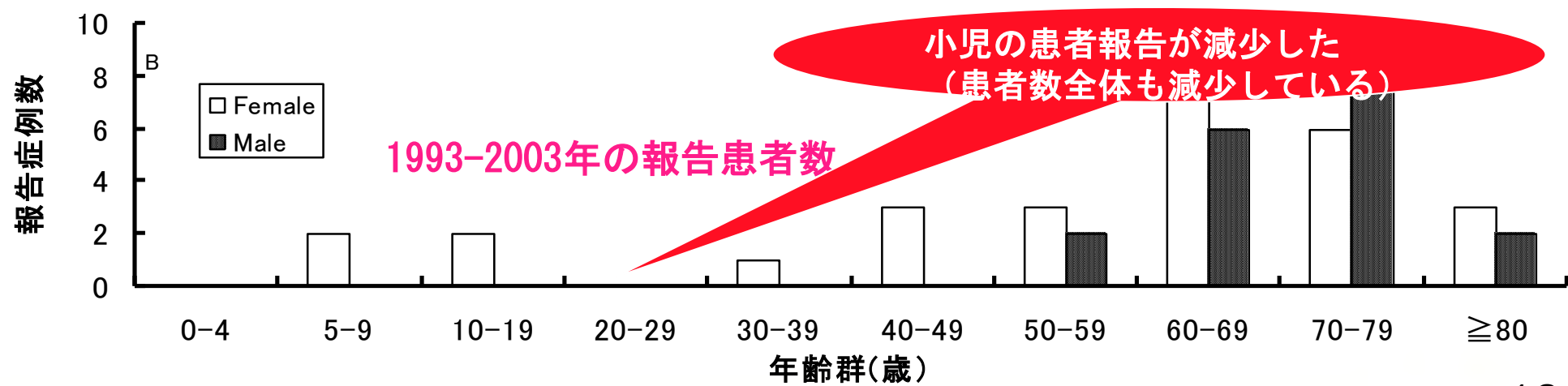
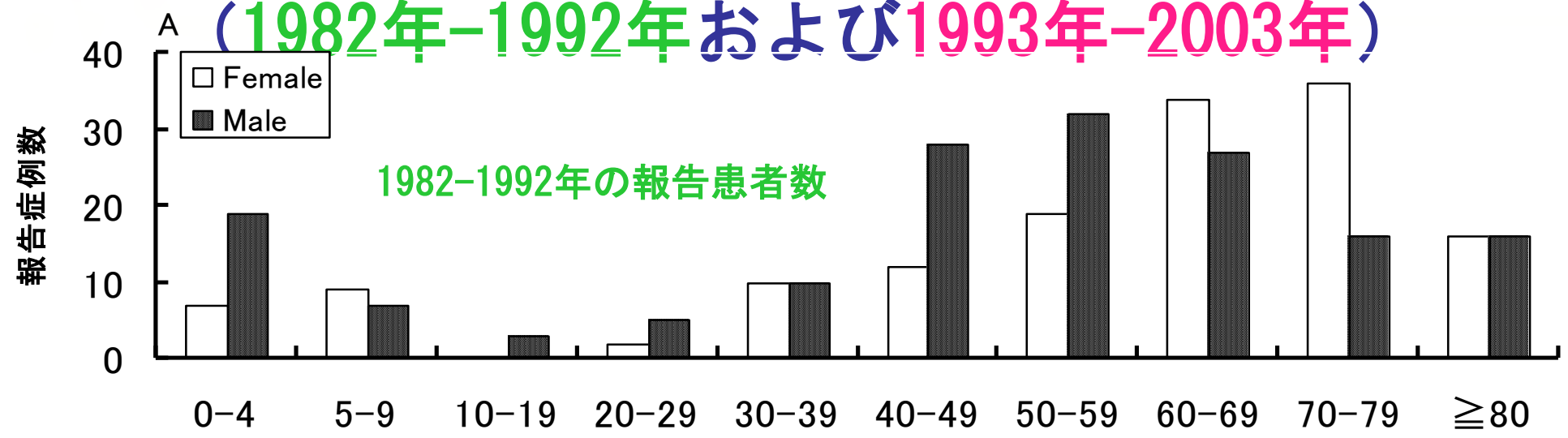
報告都道府県 (推定感染地)	発病時期	年齢(代)
東京都(インド)	1月	70代
沖縄県	7月	1歳
福岡県	8月	10歳
長崎県	8月	60代
山口県	7月	70代
福岡県	8月	60代
福岡県	9月	80代
福岡県	10月	70代
長崎県	11月	30代

2012年日本脳炎患者情報

報告都道府県 (推定感染地)	発病時期	年齢(代)
福岡県	9月	70代
熊本県	9月	70代

わが国における時期別年齢群別日本脳炎患者報告数

(1982年-1992年および1993年-2003年)



○新井 智、多屋馨子、岡部信彦、高崎智彦、倉根一郎： 我が国における日本脳炎の疫学と今後の対策について. 臨床とウイルス. 2004,32(1);13-22.

地域別日本脳炎患者報告数(発病年別), 2000~2012年9月 (2012年9月現在)
(感染症発生動向調査より)



~2006年3月: 患者報告地域
2006年4月~: 推定感染地域
(*中部または近畿)
(**推定感染地域インド)

近年報告された子どもの患者

- ・ 平成18年に熊本県で3歳児
- ・ 平成19年に広島県で19歳 (発病は平成18年)
- ・ (推定感染地域は茨城県)
- ・ 平成21年に高知県で1歳児
- ・ 平成21年に熊本県で8歳児 (発病年齢は7歳)
- ・ 平成22年に山口県で6歳児
- ・ 平成23年に沖縄県で1歳児
- ・ 平成23年に福岡県で10歳児

ヒトにおける 中和抗体陽性率

感染症流行予測調査事業より

感染症流行予測調査事業担当都道府県衛生研究所

2011年度日本脳炎感受性調査 (ヒトの中和抗体保有状況)

宮城県保健環境センター
東京都健康安全研究センター
富山県衛生研究所
愛知県衛生研究所
三重県保健環境研究所
大阪府立公衆衛生研究所
山口県環境保健センター
愛媛県立衛生環境研究所
熊本県保健環境科学研究所

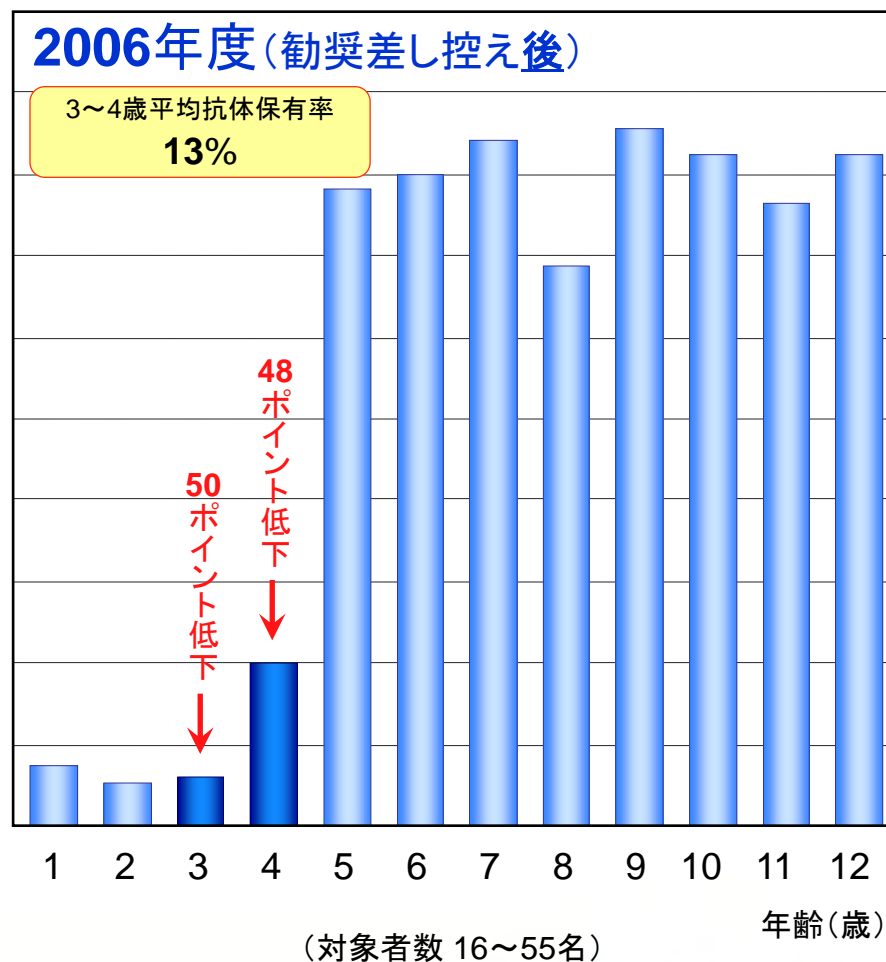
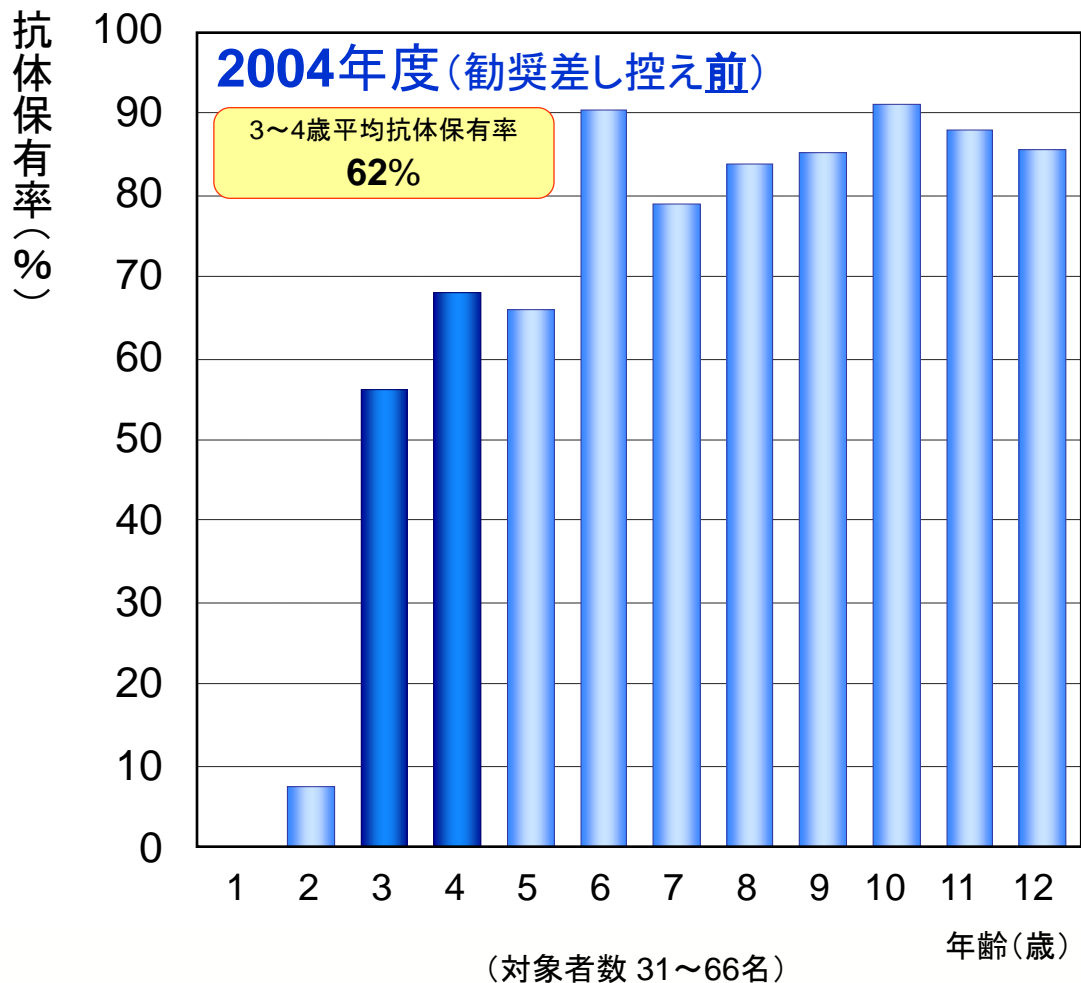
日本脳炎感受性調査実施都府県, 1990~2011年度

積極的勧奨の差し控え

年度	1990	1992	1994	1996	2000	2004	2006	2007	2009	2010	2011
東北	宮城県	宮城県	宮城県	宮城県	宮城県	宮城県	山形県	宮城県	宮城県	山形県	宮城県
								山形県			
関東	東京都	東京都	東京都	東京都	東京都	東京都	東京都	東京都	東京都	東京都	東京都
	群馬県	群馬県	群馬県	群馬県	群馬県						
中部	新潟県	新潟県	新潟県	新潟県	新潟県	新潟県	新潟県	新潟県	富山県	富山県	富山県
								富山県	愛知県	愛知県	愛知県
								愛知県			
近畿	大阪府	大阪府	大阪府	大阪府	大阪府			三重県	三重県	三重県	三重県
								大阪府	京都府	大阪府	大阪府
									大阪府		
中国四国	島根県	島根県	島根県	島根県	島根県	山口県		山口県	山口県	山口県	山口県
	香川県	香川県	香川県	香川県	香川県	広島県		愛媛県	愛媛県	愛媛県	愛媛県
						高知県					
九州沖縄	熊本県	熊本県	熊本県	熊本県	熊本県	熊本県	熊本県	熊本県	熊本県	熊本県	熊本県
	大分県	大分県	大分県	大分県	大分県	佐賀県		沖縄県	沖縄県	沖縄県	
	沖縄県	沖縄県	沖縄県	沖縄県	沖縄県						

日本脳炎抗体保有状況，勧奨差し控え前後の比較

[1～12歳/抗体価 1:10以上]

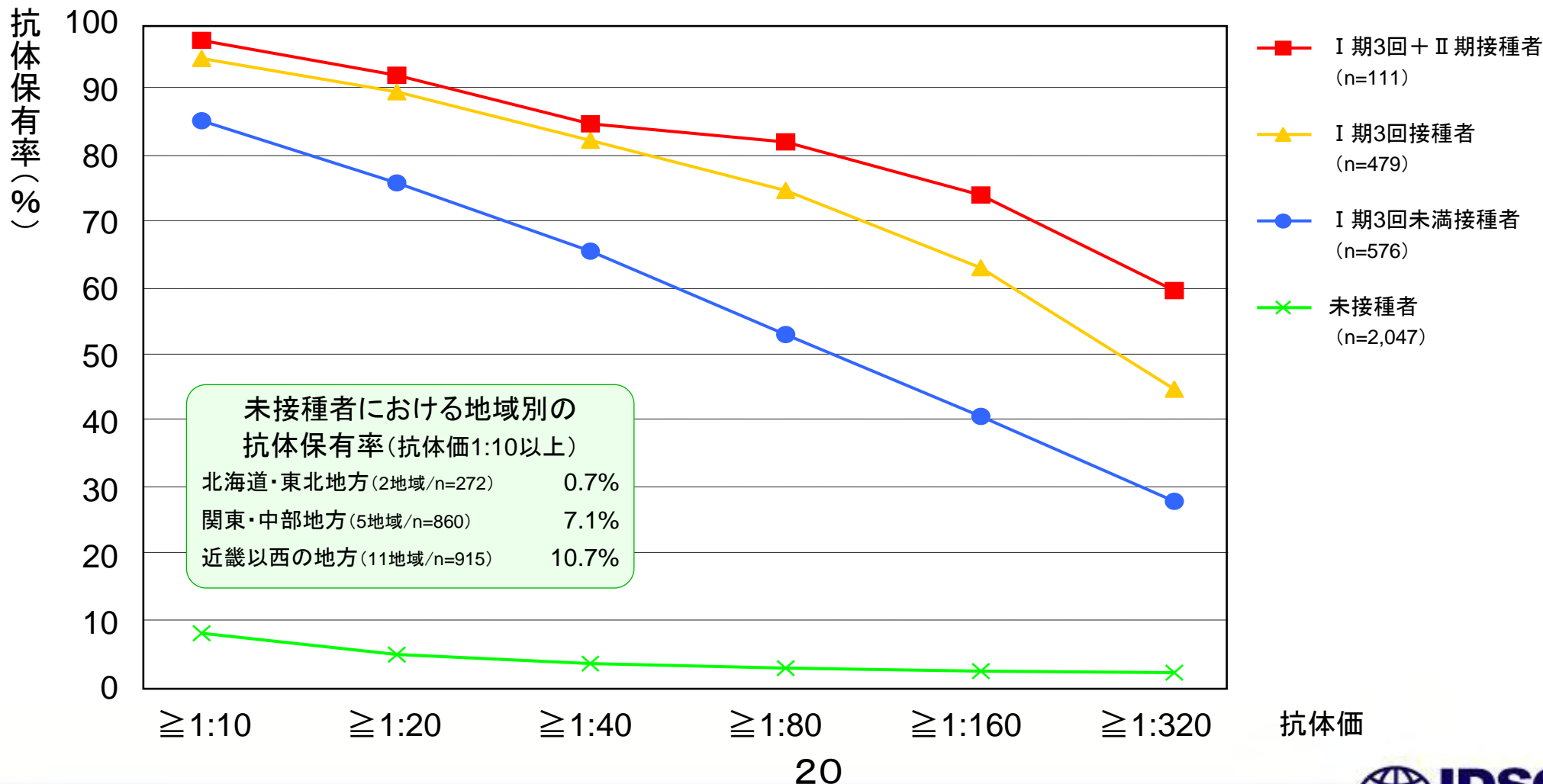


2000～2010年度の日本脳炎ワクチン未接種者(1～12歳)における地域別抗体保有状況 (感染症流行予測調査事業より)

地方	都道府県	合計	<10	≥10	10	20	40	80	160	320	≥640	陽性率(%)
東北	宮城県	122	120	2	0	0	1	0	0	1	0	1.6
	山形県	150	150	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0
	小計	272	270	2	0	0	1	0	0	1	0	0.7
関東	茨城県	34	33	1	0	0	0	0	0	1	0	2.9
	群馬県	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	100.0
	東京都	553	503	50	22	8	1	3	4	6	6	9.0
	小計	588	536	52	22	8	1	3	4	8	6	8.8
中部	新潟県	141	134	7	2	2	0	0	0	0	3	5.0
	富山県	131	129	2	0	0	2	0	0	0	0	1.5
	小計	272	263	9	2	2	2	0	0	0	3	3.3
近畿	三重県	184	175	9	4	2	0	1	0	2	0	4.9
	京都府	33	22	11	9	1	1	0	0	0	0	33.3
	大阪府	40	28	12	6	3	2	0	0	1	0	30.0
	小計	257	225	32	19	6	3	1	0	3	0	12.5
中国	島根県	19	17	2	1	0	0	0	0	1	0	10.5
	山口県	59	40	19	9	6	1	2	0	1	0	32.2
	小計	78	57	21	10	6	1	2	0	2	0	26.9
四国	香川県	21	14	7	3	2	0	0	0	2	0	33.3
	愛媛県	167	155	12	8	2	0	0	1	1	0	7.2
	高知県	16	13	3	0	0	1	0	1	1	0	18.8
	小計	204	182	22	11	4	1	0	2	4	0	10.8
九州	佐賀県	18	15	3	1	1	1	0	0	0	0	16.7
	熊本県	182	164	18	2	2	3	1	1	2	7	9.9
	沖縄県	176	174	2	0	1	0	0	1	0	0	1.1
	小計	376	353	23	3	4	4	1	2	2	7	6.1
全国	合計	2047	1886	161	67	30	13	7	8	20	16	7.9

予防接種歴別の日本脳炎抗体保有状況, 2000~2010年

[1~12歳/予防接種歴が明らかな者]



2000～2010年度の日本脳炎ワクチン未接種者(1～12歳)における地域別抗体保有状況
(感染症流行予測調査事業より)

	合計	<1:10	≥1:10	陽性率(%)
東日本 (東北地方)	272	270	2	0.7
中日本 (関東・中部地方)	860	799	61	7.1
西日本 (近畿以西の各地方)	915	817	98	10.7

予防接種を中止した場合の日本脳炎の発生リスク(年間)

	陽性率 (%) 1:10以上	1-12歳人口 合計 ※2010年国 勢調査より	推定 発症者数		推定 死亡者数 (致死率18% ¹⁾)		発症リスク			死亡リスク				
			発症率 ²⁾		発症率 ²⁾		13,600	~	136,000	人 に1人	75,556	~	755,556	人 に1人
			0.1%	1%	0.1%	1%								
東日本 (東北地方)	0.7%	950,566	7	70	1	13	13,600	~	136,000	人 に1人	75,556	~	755,556	人 に1人
中日本 (関東・中部地 方)	7.1%	6,668,255	473	4,730	85	851	1,410	~	14,098	人 に1人	7,832	~	78,324	人 に1人
西日本 (近畿以西の各 地方)	10.7%	5,244,549	562	5,617	101	1,011	934	~	9,337	人 に1人	5,187	~	51,871	人 に1人

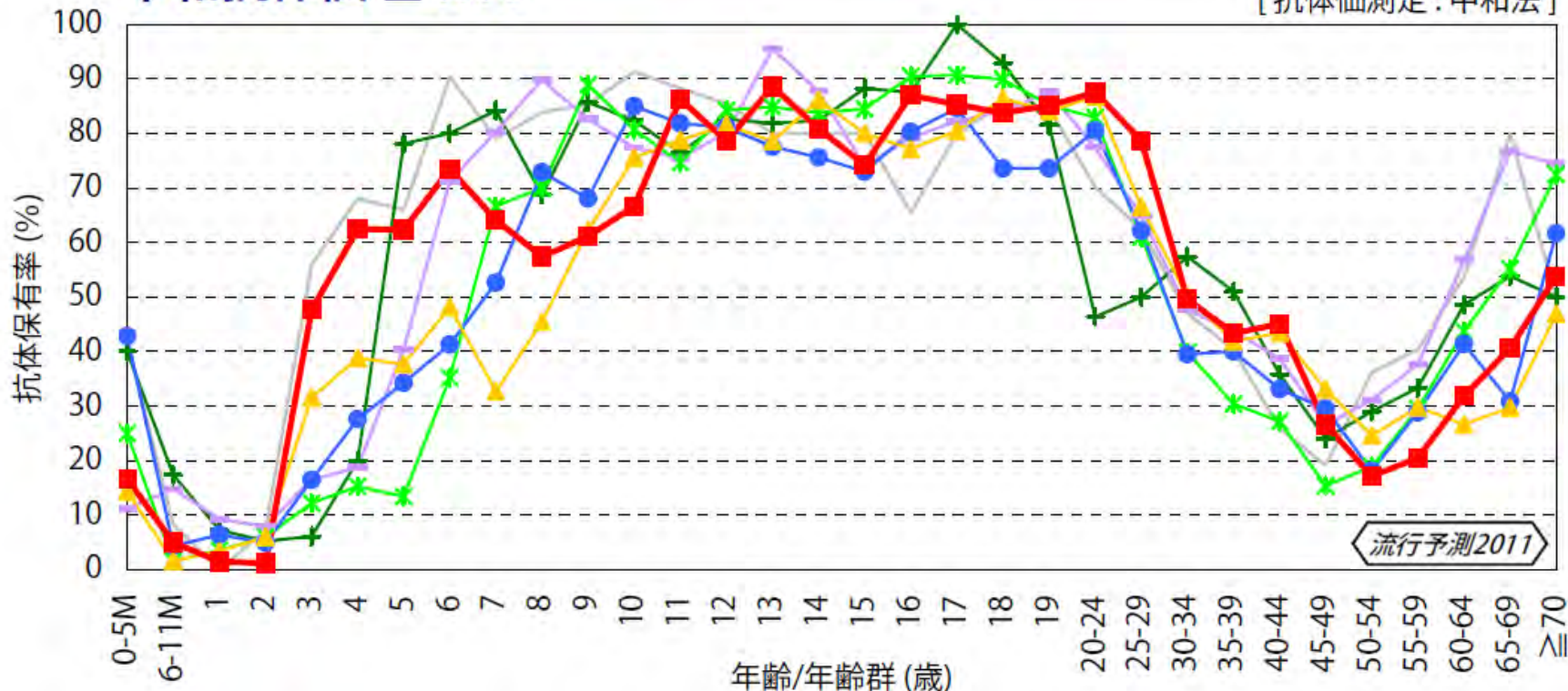
1) Arai S, et al: Japanese Encephalitis: Surveillance and Elimination Effort in Japan from 1982 to 2004. JJID. 61:333-338, 2008

2) 高崎智彦: 日本脳炎. 感染症の話. 国立感染症研究所HP
<http://www.nih.go.jp/niid/ja/encyclopedia/392-encyclopedia/449-je-intro.html>

年齢/年齢群別の日本脳炎中和抗体保有状況の年度比較 ～2011年度感染症流行予測調査より～

中和抗体価 $\geq 1:10$

[抗体価測定: 中和法]



調査年度
[対象数]

2004
[n=1905]

積極的勧奨
差し控え前

2006
[n=1197]

積極的勧奨
差し控え

2007
[n=3448]

2008
[n=3216]

2009
[n=2919]

2010
[n=2870]

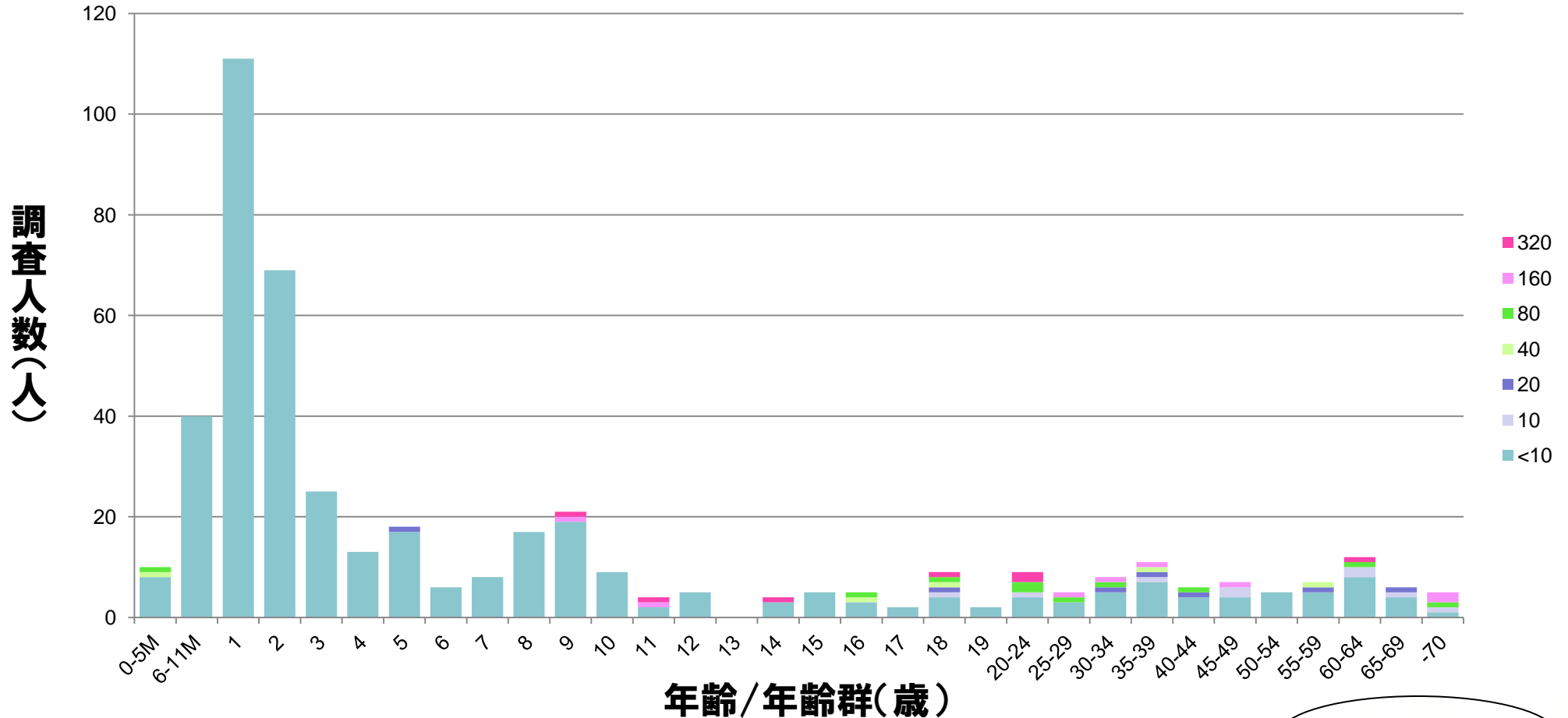
2011
[n=2364]

積極的勧奨
再開後

～2011年度感染症流行予測調査より～

(調査担当:宮城県、東京都、富山県、愛知県、三重県、大阪府、山口県、愛媛県、熊本県、国立感染症研究所)

予防接種歴無し群 (n=464) 年齢/年齢群別の日本脳炎中和抗体保有状況

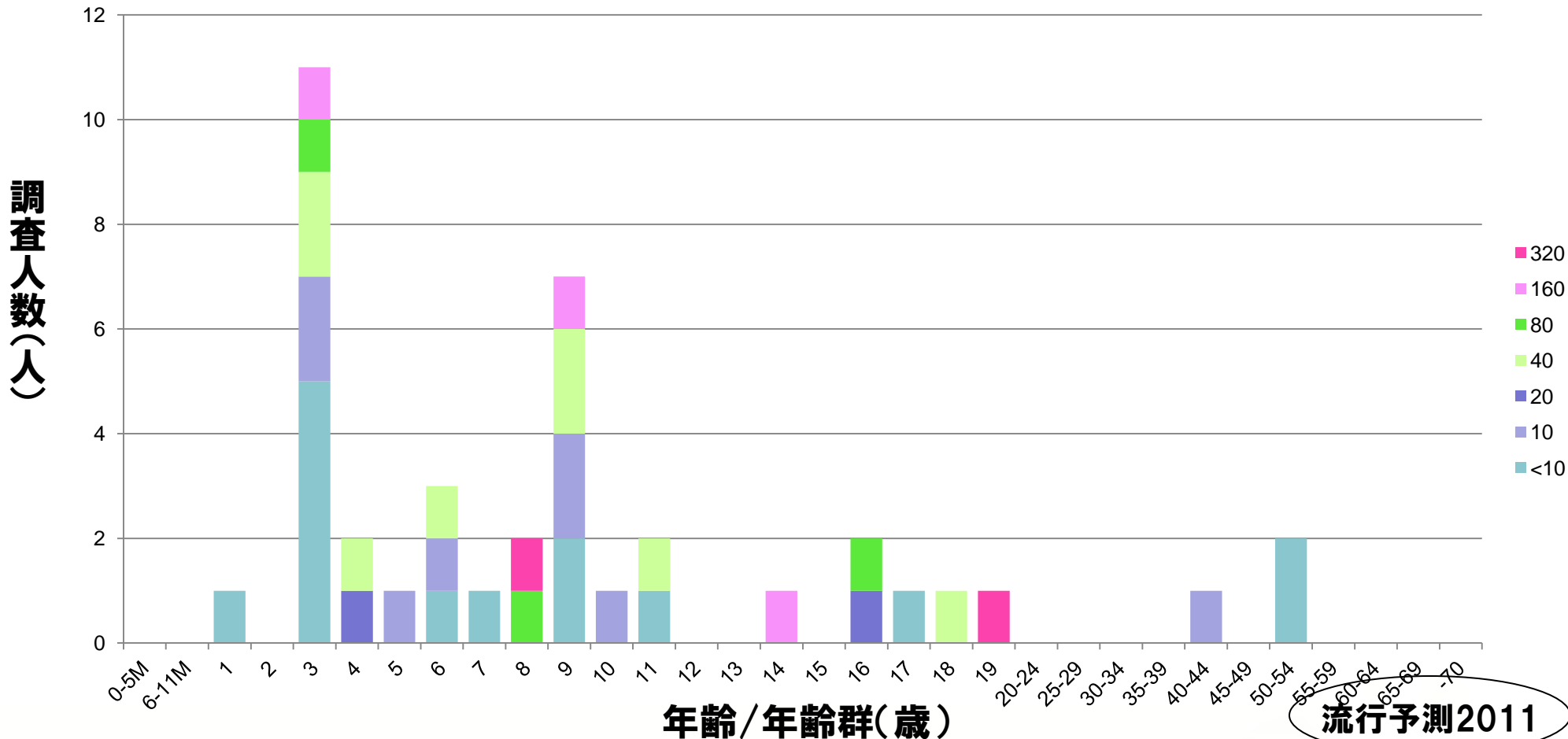


流行予測2011

～2011年度感染症流行予測調査より～

(調査担当:宮城県、東京都、富山県、愛知県、三重県、大阪府、山口県、愛媛県、熊本県、国立感染症研究所)

予防接種歴1回有り群 (n=40) 年齢/年齢群別の日本脳炎中和抗体保有状況

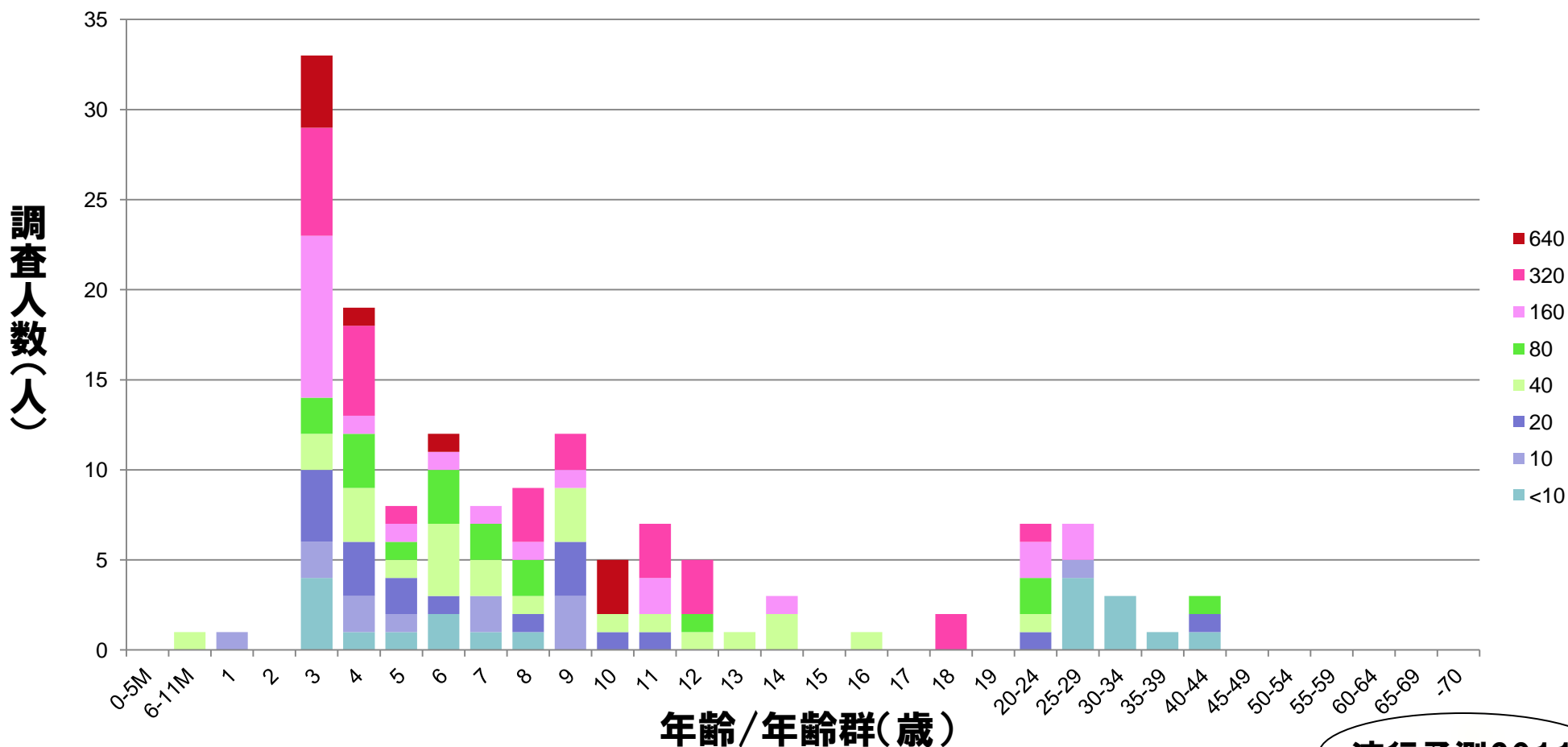


流行予測2011

～2011年度感染症流行予測調査より～

(調査担当:宮城県、東京都、富山県、愛知県、三重県、大阪府、山口県、愛媛県、熊本県、国立感染症研究所)

予防接種歴2回有り群 (n=148) 年齢/年齢群別の日本脳炎中和抗体保有状況

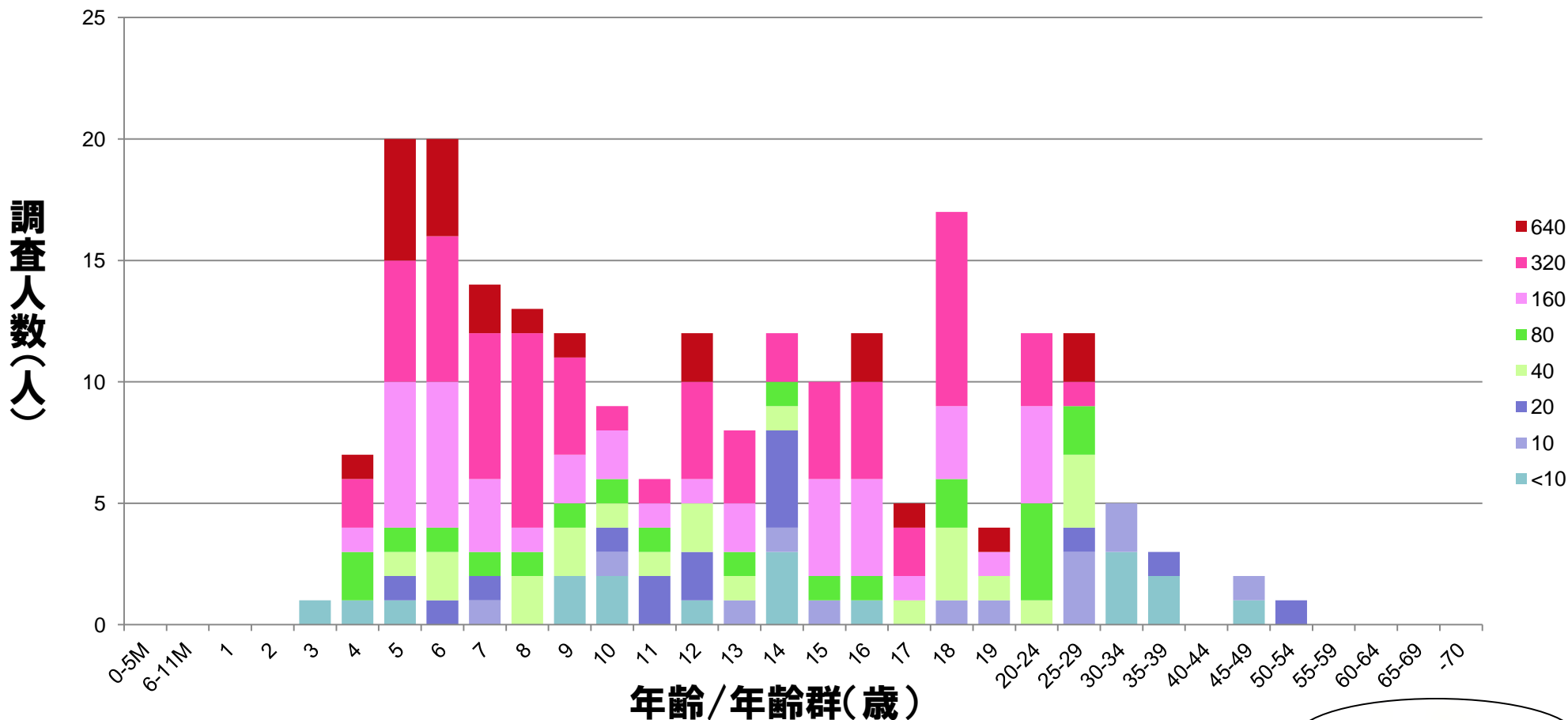


流行予測2011

～2011年度感染症流行予測調査より～

(調査担当:宮城県、東京都、富山県、愛知県、三重県、大阪府、山口県、愛媛県、熊本県、国立感染症研究所)

予防接種歴3回有り群 (n=217) 年齢/年齢群別の日本脳炎中和抗体保有状況

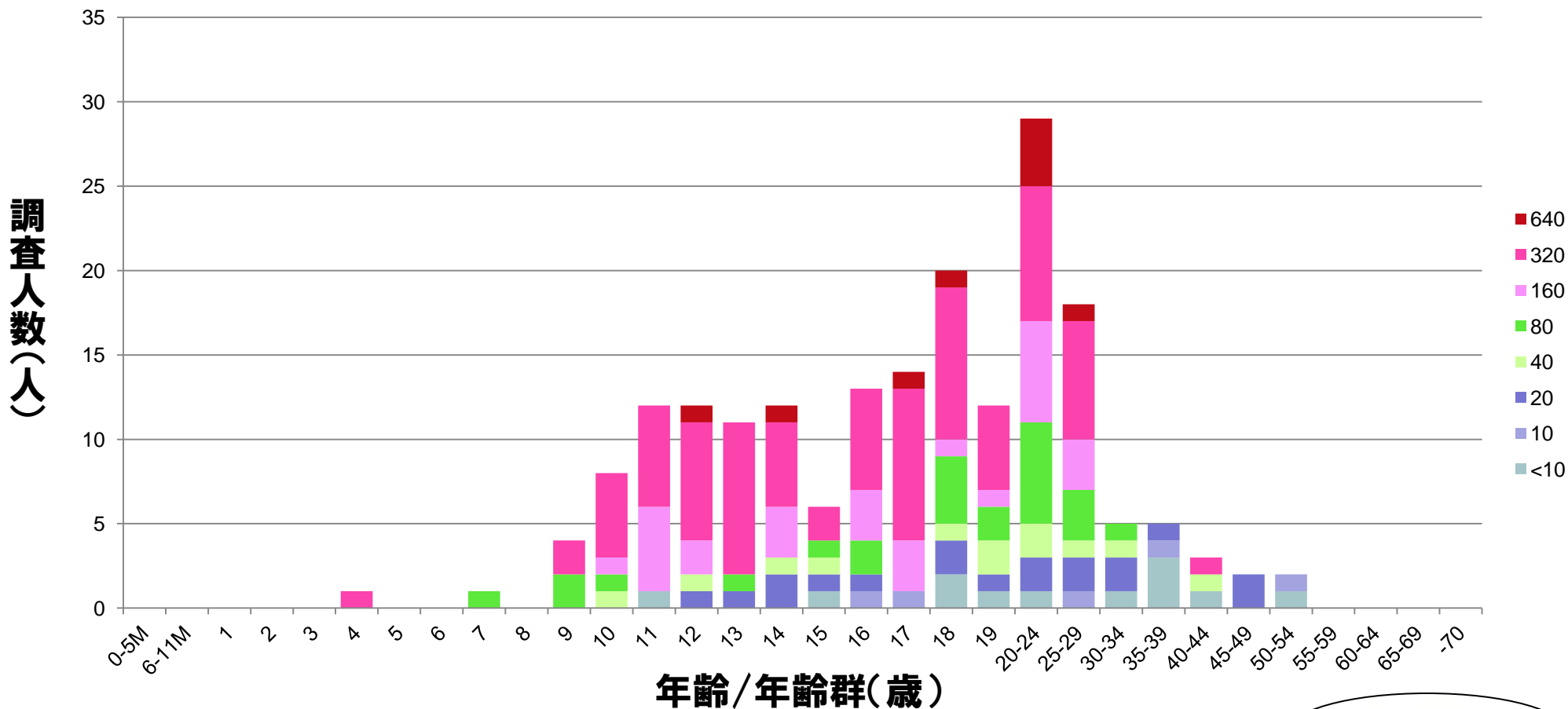


流行予測2011

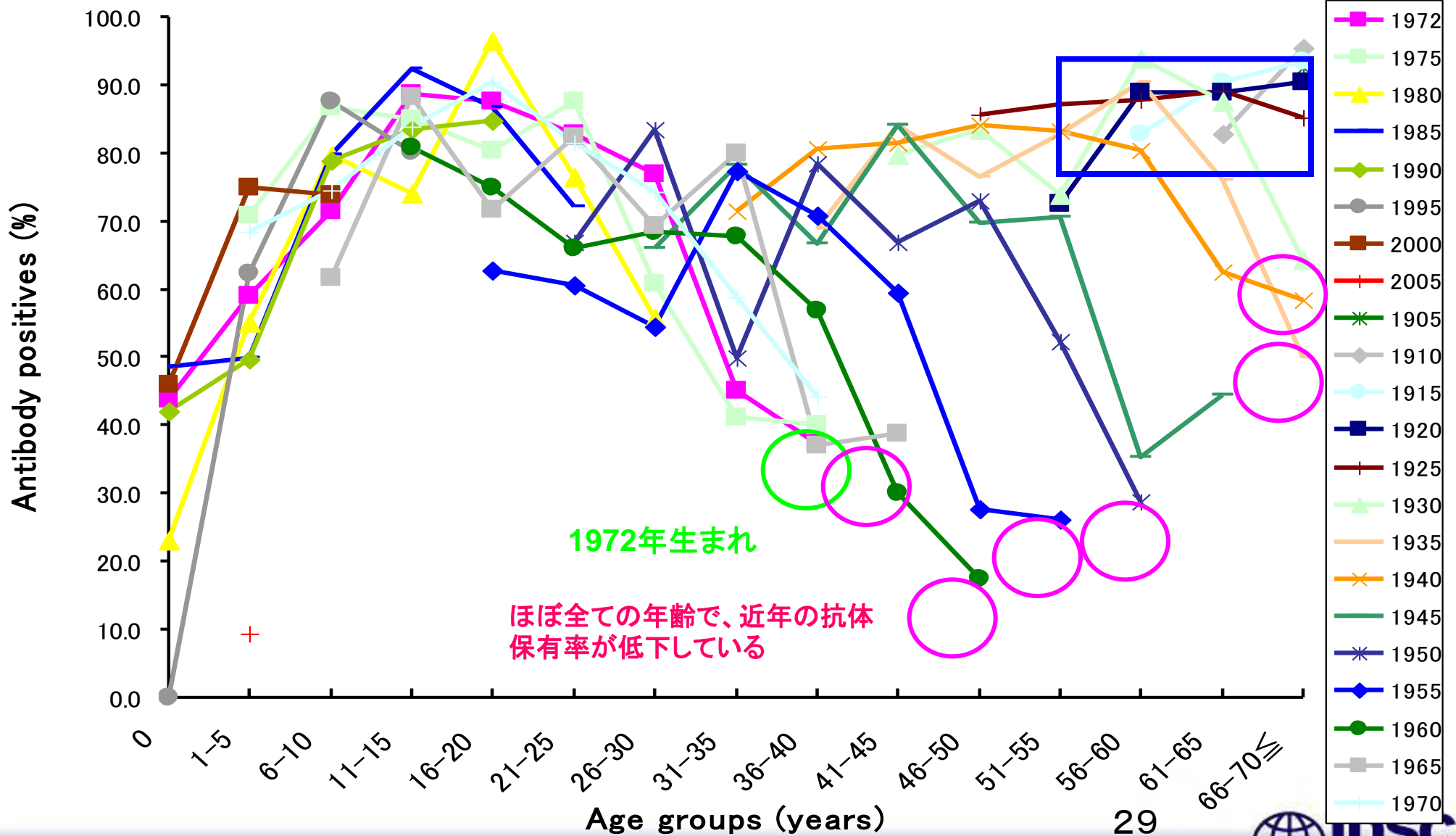
～2011年度感染症流行予測調査より～

(調査担当:宮城県、東京都、富山県、愛知県、三重県、大阪府、山口県、愛媛県、熊本県、国立感染症研究所)

予防接種歴4回以上有り群 (n=190) 年齢/年齢群別の日本脳炎中和抗体保有状況



生年別 日本脳炎抗体保有状況



日本脳炎に関する諸外国の状況

国立感染症研究所

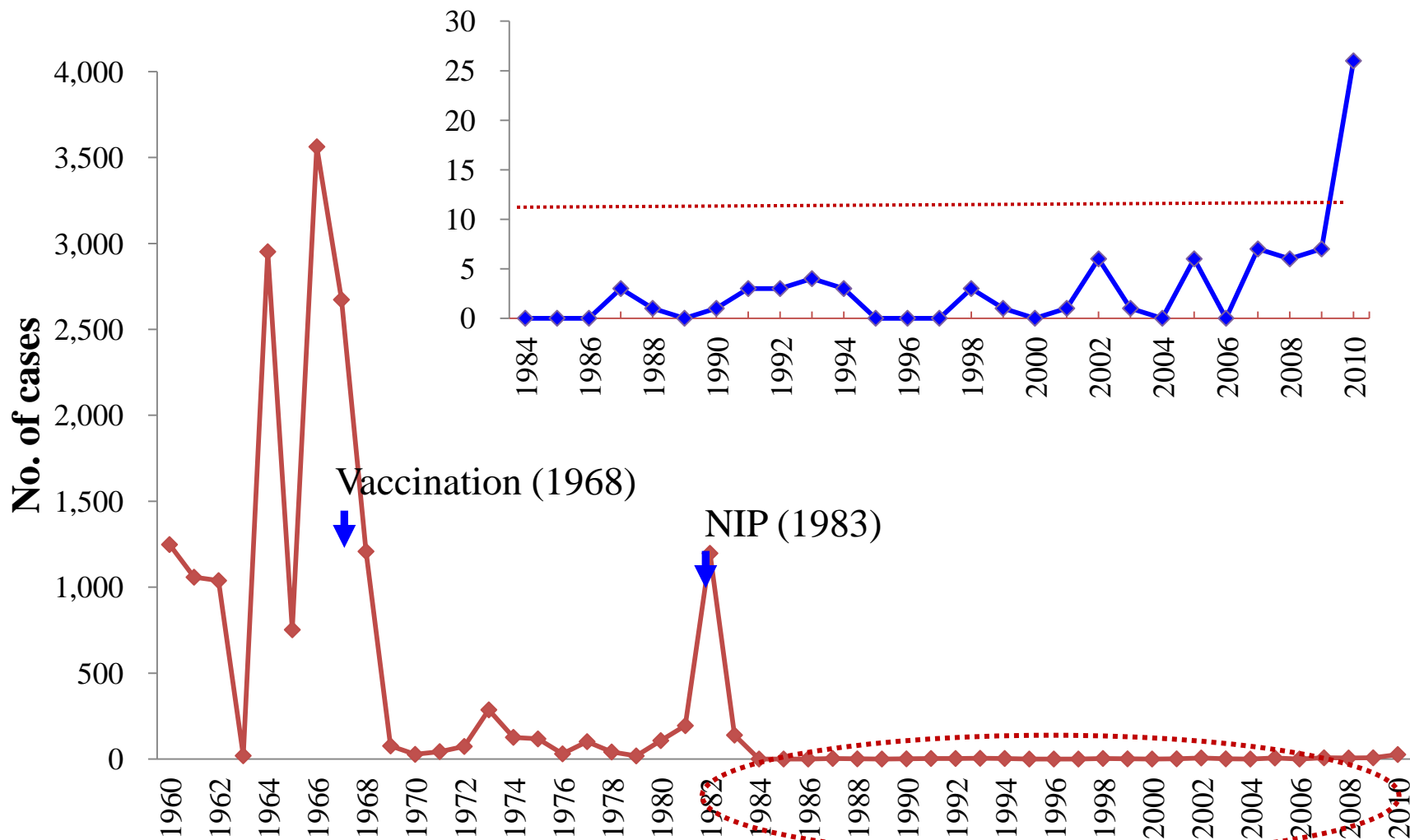
副所長 倉根 一郎

諸外国の日本脳炎の概況

国名	初発例	曝露地域の人口(%)	年間発生数	発生数のトレンド	予防接種プログラム
日本	1924	43,969(34%)	<10	安定	実施
オーストラリア	1995	-	<1	安定	実施
バングラデシュ	1977	106,385(75%)	-	増加	実施せず
カンボジア	1965	11,293(80%)	-	増加	実施せず
中国	1940	422,532(32%)	8,000-10,000	減少	実施
インド	1955	597,542(54%)	1,500-4,000	増加	実施せず
インドネシア	1960	116,114(52%)	-	増加	実施せず
北朝鮮	1933	8,606(38%)	-	-	-
大韓民国	1933	9,194(19%)	<20	安定	実施
ラオス	1989	4,643(78%)	-	増加	実施せず
マレーシア	1952	8,854(35%)	50-100	減少	実施
ミャンマー	1965	35,077(69%)	-	増加	実施せず
ネパール	1978	4,567(20%)	1,000-3,000	安定	実施
パプアニューギニア	1995	5,109(87%)	-	-	-
パキスタン	1983	18,536(12%)	-	増加	-
フィリピン	1950	31,081(37%)	10-50	安定	実施せず
シンガポール	1952	0	<1	安定	実施せず
スリランカ	1968	16,381(79%)	100-200	減少	実施
タイ	1964	43,364(68%)	1,500-2,500	減少	実施
ベトナム	1960	61,729(73%)	1,000-3,000	安定	実施

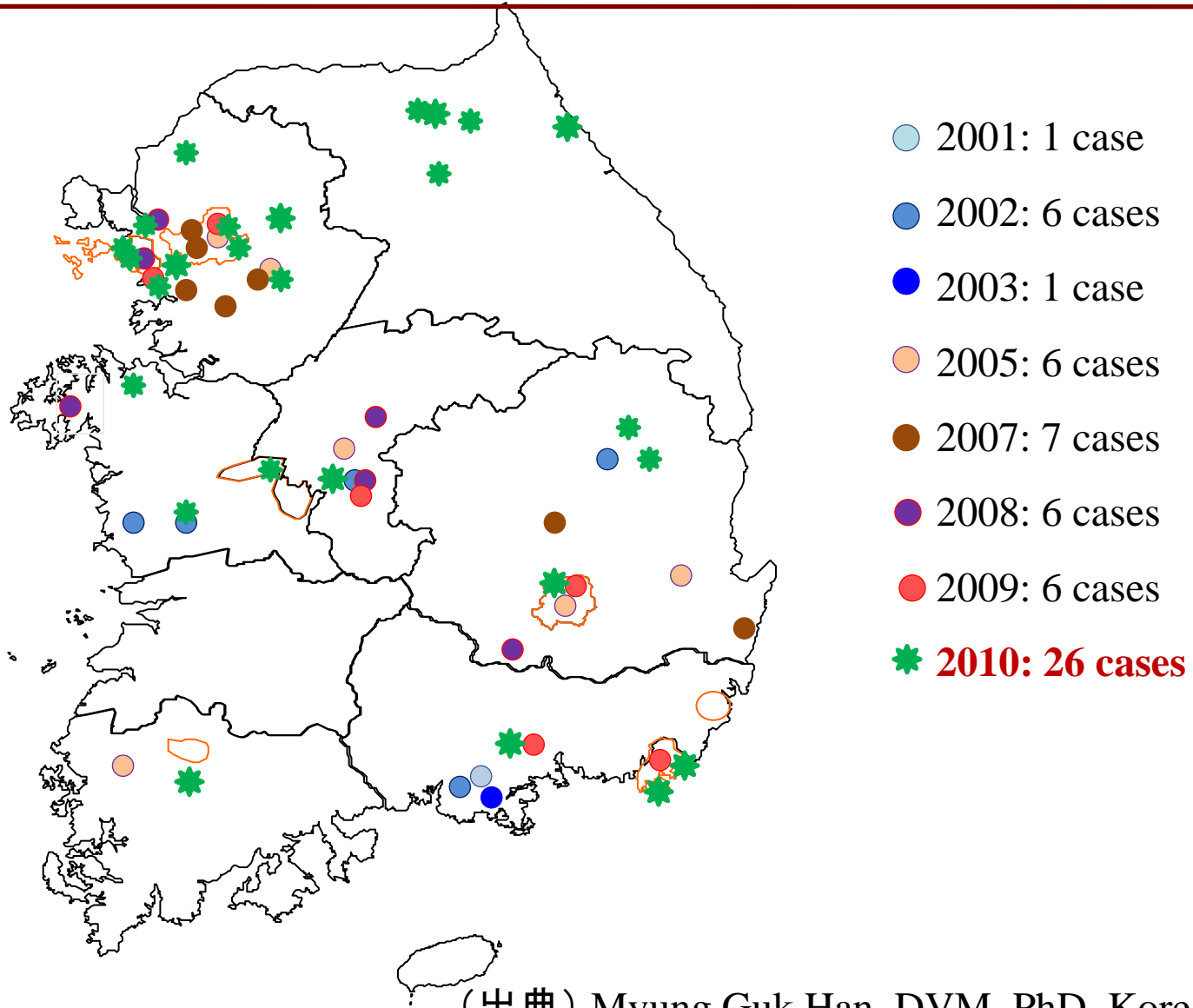
韓国における日本脳炎患者発生状況 -1960~2010-

韓国の日本文脳炎患者数 (1960 to 2010)



(出典) Myung Guk Han, DVM, PhD, Korea CDC

韓国の日本脳炎患者数（2001-2010）



韓国の日本脳炎患者の実験室診断

- Laboratory diagnosis of JE

Year	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
No. of patient	6	1	0	6	0	7	6	6	26
No. of sample	184	171	217	202	253	258	311	324	314

韓国では、検査会社が日本脳炎に関する検査を実施していないため、韓国CDCが、遺伝子検査およびIgM捕捉ELISA法による日本脳炎特異的IgM抗体検査、中和抗体検査を実施している。下段の数字はその検査検体総数である。

日本の場合、感染研に日本脳炎疑いで検査依頼のある急性脳炎症例は、20症例を超えないが急性脳炎の報告数は平成23年度は249例であった。

積極的勧奨の差し控え（平成 17 年 5 月～22 年 3 月）に対する対応について

平成 25 年度の日本脳炎の定期の予防接種を実施するに当たっては、平成 17 年 5 月 30 日から平成 22 年 3 月 31 日にかけて行われた積極的勧奨の差し控え及びそれに対するこれまでの対応等を踏まえ、以下の点について検討する必要がある。

（1）政令対象者について

- 厚生科学審議会予防接種部会日本脳炎に関する小委員会での議論を受け、平成 23 年 5 月 20 日に予防接種法施行令を改正し、平成 17 年 5 月 30 日から平成 22 年 3 月 31 日までの間の積極的勧奨の差し控えにより、十分な積極的勧奨の期間が確保できなかったとされた、平成 7 年 6 月 1 日～平成 19 年 4 月 1 日生まれまでの者について、20 歳未満の間は日本脳炎の定期接種を行えることとしたところ。
- しかし、積極的勧奨の対象者の変更が平成 17 年度から行われていたことにより、平成 7 年 4 月 2 日～5 月 31 日生まれの者も十分な積極的勧奨がされなかったと考えられ、同じ学年でも政令対象となる場合（平成 7 年 6 月 1 日生まれ以降）とならない場合（平成 7 年 4 月 2 日～5 月 31 日生まれ）が生じ、不公平であるとの声が寄せられており、これらの者への対応について、予防接種法施行令の改正も含め、検討する必要がある。

（2）第 2 期接種の積極的勧奨の開始について

- 乾燥細胞培養日本脳炎ワクチンが導入されたことにより、平成 22 年度より、順次、積極的勧奨が再開されているが、現時点では、第 2 期接種の積極的勧奨については再開されておらず、勧奨の必要性について更なる検討を行うこととされているところ。
- また、平成 23 年 2 月の日本脳炎に関する小委員会において、第 2 期接種の機会を逸した者に対しては、既に 12 歳を超えたかどうかを問わず、その機会を提供すべきとの意見が大勢であったことを踏まえ、平成 23 年 2 月の同委員会第 4 次中間報告において、下記の様に適切な時期に判断を行う、と提言されたところ。

第2期接種の機会を逸した者（平成17年度から平成22年度に9歳となり第2期接種の機会を逸した者及び、平成17年度から平成21年度に3歳となり第1期接種が大幅に遅れたため第2期接種の機会を逸した者・逸する者）への**第2期接種の積極的勧奨**については、ワクチンの確保状況等を踏まえ、適切な時期に判断を行う。

（平成23年2月21日 日本脳炎に関する小委員会第4次中間報告）

- さらに、平成22年10月の同委員会第3次中間報告において、「積極的勧奨の差し控えにより接種機会を逃した者への積極的勧奨のうちでは、より長期にわたって接種機会を逃してきた、より年齢の高い者への勧奨を優先させる。」と提言されており、これらも踏まえ、平成25年度以降の第2期接種の積極的勧奨の開始について検討する必要がある。

厚生科学審議会感染症分科会予防接種部会 日本脳炎に関する小委員会の設置について

平成 22 年 1 月 15 日
厚生科学審議会予防接種部会
予防接種部会長定め
一部改正 平成 24 年 10 月 31 日

1. 設置の趣旨

日本脳炎の予防接種については、重篤な副反応（重症 ADEM：急性散在性脳脊髄炎）が認められたことから、平成 17 年 5 月、積極的な勧奨を差し控えたところ。

平成 21 年 2 月に新しい製造方法による「乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン」が薬事承認を得て使用可能となり、平成 21 年 6 月に関係省令の改正を行い、定期予防接種 1 期にて使用可能なワクチンとして位置付けた。

今後の日本脳炎の定期接種の円滑な実施に向けた検討を行うため、予防接種部会に「日本脳炎に関する小委員会」を設置する。

2. 検討事項

- ・日本脳炎予防接種の次シーズンに向けた接種のあり方（勧奨接種、未接種者への経過措置等）について検討を行う。
- ・その他日本脳炎の予防接種に関する検討を行う。
- ・検討結果は、予防接種部会に報告する。

3. 委員

- ・委員会の委員は別紙のとおりとする。
- ・委員長は予防接種部会長の指名によるものとする。
- ・委員長は副委員長を指名できる。
- ・必要に応じて参考人を招致することができる。

4. その他

- ・小委員会の議事は原則公開とする。ただし、個人情報保護に支障を及ぼすおそれがある場合又は知的財産権その他個人若しくは団体の権利利益が不当に侵害されるおそれがある場合には、委員長は会議を非公開とすることができる。
- ・委員会の庶務は、厚生労働省健康局結核感染症課が行う。

※ 下線部が今回追加・変更を行う部分

日本脳炎に関する小委員会中間報告

1. はじめに

日本脳炎については、その発生及びまん延を防止することを目的として昭和51年に予防接種法に位置付けられ、平成6年より定期の予防接種として行われているが、平成17年にマウス脳による製法の日本脳炎ワクチンを接種した後に重症ADEM(急性散在性脳脊髄炎)を発生した事例があったことから、より慎重を期するため、同年5月30日健康局結核感染症課長通知により接種の積極的な勧奨の差し控えが求められた。ただし、一律的な接種の勧奨は差し控えられていたものの、感染のリスクの高い者であって予防接種を希望するものに対しては、適切に接種の機会が確保されるよう指導も行われていた。

(参考) 関係法令等に基づく日本脳炎の定期の予防接種の対象者及び接種スケジュール

第1期(3回)

- ・ 初回接種(2回): 生後6カ月以上90カ月未満(標準として3歳)
- ・ 追加接種(1回): 初回接種後おおむね1年後(標準として4歳)

第2期(1回)

- ・ 9歳以上13歳未満の者(標準として9歳)

日本脳炎ワクチンの予防接種の進め方については、平成20年7月25日から厚生労働省健康局長の私的検討会である「予防接種に関する検討会」(座長:加藤達夫国立成育医療センター総長)において検討が行われていたが、平成21年2月23日に、組織培養法による日本脳炎ワクチン(乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン(商品名:ジェービックV))が薬事法に基づく承認を受けたことから、同年3月19日に、乾燥細胞培養日本脳炎ワクチンを速やかに定期の第1期の予防接種(以下「第1期」という。)に使用できるワクチンとして位置付けることが必要であるとした、「日本脳炎の予防接種の進め方に関する提言」(以下「提言」という。)がまとめられた。

(参考)「日本脳炎の予防接種の進め方に関する提言」の概要

乾燥細胞培養日本脳炎ワクチンについては、速やかに定期の第1期の予防接種として使用可能なワクチンへの位置付けが必要であるものの、今夏*までの供給予定量が定期接種対象者全員の必要量に満たないことから、積極的に勧奨する段階に至っていないと考える。今後、検討を進め、併せて定期接種を円滑に行うための体制整備を図ることが必要。(平成21年度)

定期の第2期の予防接種については、薬事法に基づく承認に際して、有効性及び安全性は確立していない(使用経験が少ない)とされていることから、現時点では、細胞培養ワクチンは定期の第2期の予防接種で使用するワクチンに位置づけることは困難である。

接種機会を逃した者に対して引き続き、経過措置について検討することが必要である。

「提言」を受け、平成21年6月2日付けで予防接種実施規則及び関連通知等の改正が行われ、乾燥細胞培養日本脳炎ワクチンが第1期に使用できるワクチンとして位置付けられた。また、厚生労働科学研究において、乾燥細胞培養日本脳炎ワクチンの第2期以降の追加免疫の安全性及び有効性等について、研究班(「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に関する研究」：代表研究者：岡部信彦)により、研究が行われている。

平成21年12月25日に、厚生科学審議会感染症分科会に予防接種部会が設置されたことを契機として、今後の日本脳炎の定期の予防接種の円滑な実施に向けた検討を行うため、同部会の下に本小委員会が設置され、「提言」において今後検討することとされている下記の項目について、検討を行うこととされた。(別添資料1, 2)

「提言」において、主として検討することとされた項目

- ① 予防接種の積極的な勧奨の取扱い
- ② 予防接種の積極的な勧奨を差し控えたことにより接種機会を逃した者に対する対応
- ③ 乾燥細胞培養日本脳炎ワクチンを定期の第2期の予防接種として用いた場合の有効性・安全性等についての知見の集積

本小委員会においては、3回にわたり、今後の日本脳炎の予防接種の進め方について議論を行ったところであり、平成22年度接種シーズンに向けての日本脳炎の予防接種の進め方について、一定の結論を得たので、本中間報告をとりまとめ、部会に報告する。

2. 今後の日本脳炎の予防接種の進め方について

(1) 予防接種の積極的な勧奨の取扱いについて

「提言」においては、「今夏(平成21年)までの供給予定量を勘案すると定期接種対象者全員の必要量に満たないこと等、現段階においては積極的に勧奨する段階には至っていないと考える」とされており、これを受け、平成21年度においても予防接種の積極的な勧奨の差し控えが継続されている。

平成21年度における日本脳炎ワクチンの接種状況、副反応報告の状況及び供給量は、別添資料3のとおりである。

平成21年度における乾燥細胞培養日本脳炎ワクチンの供給実績及び副反応報告の状況等を勘案すると、第1期について、予防接種の積極的な勧奨を行う段階に至ったものと考えられる。その際に、予防接種の積極的な勧奨を行う対象者は、定期(一類疾病)の予防接種実施要領(平成17年1月27日付健康局長通知「定期の予防接種の実施について」別紙)において示されている標準的な接種期間*に該当する者(平成22年度においては3歳に対する初回接種)とすることが妥当と考えられる。

(※)「定期(一類疾病)の予防接種実施要領」より当該部分抜粋

第1期の予防接種は、初回接種については3歳に達した時から4歳に達するまでの期間を標準的な接種期間として、6日から28日までの間隔を置いて2回行う。追加接種については、4歳に達した時から5歳に達するまでの期間を標準的な接種期間として1回行うこと。

定期の第2期の予防接種(以下、「第2期」という。)の積極的な勧奨については、乾燥細胞培養日本脳炎ワクチンを第2期に用いた場合の有効性・安全性等についての知見の集積の後、速やかに検討する。

(2) 平成17年の予防接種の積極的な勧奨の差し控えにより接種の機会を逃した者への対応について

平成17年の予防接種の積極的な勧奨の差し控えが行われたときに、予防接種法施行令で定められている接種対象年齢であった児のうち、第1期における3回の接種を終了していない者に対して、接種の機会を提供することが必要と考えられ、これらの者に対し、日本脳炎ウイルスに対する基礎的な免疫を付与するためには3回の接種が必要と考えられることから、接種間隔に関する根拠は限られているものの、不足している回数についての接種の機会を設けることが妥当であると考えられる。

上記の者に対して乾燥細胞培養日本脳炎ワクチンの供給予定量等を踏まえ、どのような対応を進めるべきかを検討した結果(別添資料4、5)、平成22年度のワクチン供給を勘案すると、平成17年の予防接種の積極的な勧奨の差し控えにより接種の機会を逃した者のうち、特定の1年齢に対して予防接種の積極的な勧奨を行うための十分なワクチンの量が確保されているとはいえない状況にあると考えられる。さらに、乾燥細胞培養日本脳炎ワクチンが第2期として使用することとなった場合には、ワクチンの供給量が増加しないかぎり、接種の機会を逃した者への対応は、より困難になると考えられる。

以上より、現段階においては、第1期の標準的な接種期間に該当する者に対する予防接種が確実に行われるようにすべきであり、平成17年の予防接種の積極的な勧奨の差し控えにより接種の機会を逃した者への対応については、平成22年度の予防接種シーズンにおける日本脳炎ワクチンの接種状況及び供給状況等を勘案しつつ、第2期の予防接種としての乾燥細胞培養日本脳炎ワクチンの使用の可否が明確になった時点で、第2期の接種の機会の確保と第1期における3回の接種の機会の確保のどちらを優先するべきかも含めて、速やかに議論を行うことが必要である。

(3) 今後、必要と考えられる対応について

平成22年度の予定出荷量510万本のうち、接種シーズン前まで(7月末まで)の供給予定量が約204万本、前年度の在庫量が約190万本^{*}であることから、平成22年度接種シーズンにあたり、約400万本が使用可能であると仮定すると、接種の機会を逃した者に対して使用可能な日本脳炎ワクチンは、標準期間に該当する者への接種量約220万本を除いた約180万本程度と推定されることから、以下のような対応を行うことについて検討すべきである。(※平成21年12月末現在)

- 1) 国は、「日本脳炎に係る定期の予防接種者数の把握について(依頼)」(平成21年6月2日付け結核感染症課長通知)に基づき、医療機関に対して、引き続き、平成22年度の接種状況についての報告について協力を求め、迅速に把握するよう努めること。
- 2) 国は、平成22年度の予防接種シーズンにおいては、予定されているワクチンの供給量では、接種の機会を逃したすべての者に対する十分な接種の機会の提供が困難であることについて、国民、自治体関係者及び医療従事者等に対し、情報提供を行うこと。
- 3) 国は、平成17年の予防接種の積極的な勧奨の差し控えにより接種の機会を逃した者のうち、3回の接種を受けていないものの保護者等が、それらの者に日本脳炎の予防接種を受けさせるべきかどうか判断できるように、疾患の特性及び感染リスクの高い者等に関する情報を厚生労働省ホームページ「日本脳炎ワクチン接種に係るQ&A^{※1)}」等を通して分かりやすく提供すること。また、自治体関係者及び医療従事者等が、保護者等から相談を受けた際に、適切な助言を行えるよう、厚生労働省は、都道府県等を通じ、疾患の特性及び感染リスクの高い者等に関する情報並びにワクチンの流通在庫量等に係る情報を適切に提供すること。

注1)：「日本脳炎ワクチン接種に係るQ&A(平成21年5月末改訂版)」

<http://www.mhlw.go.jp/ds/kenkou/nouen/index.html>

- 4) 市区町村は、2)に示すような保護者等から接種の希望があった場合に、ワクチンの流通在庫量などを勘案しながら、接種が受けられるよう、その機会の確保に努めること。また、国は、ワクチンの流通在庫量等に係る情報を適宜提供するとともに、接種の機会を逃した者のうち、平成17年の予防接種の積極的な勧奨の差し控えが行われた当時に、予防接種法施行令に定める第1期の接種対象の年齢であった者で、同政令に定める第2期の接種期間に相当する者(平成22年度に9歳から12歳になる者)に対しても、日本脳炎ウイルスに対する基礎的な免疫を付与するために必要な第1期としての3回接種の機会を提供できるよう、予防接種実施規則及び通知による対応を行うこと。
- (4) 乾燥細胞培養日本脳炎ワクチンを第2期として用いる場合の考え方について

○ 薬事承認において、乾燥細胞培養日本脳炎ワクチンは、「第2回目の追加免疫以降の使用経験が少ないことから安全性・有効性が確立していない(使用経験が少ない)」とされたことを受け、提言においても「現時点では、第2期の定期接種で使用可能と位置付けることは困難」とされていることから、現在は、第2期に使用するワクチンと位置付けられていない。「提言」を受け、現在、第2回目以降の追加免疫の安全性・有効性等に関する検討が行われている。今後、過去にマウス脳による製法の日本脳炎ワクチンで免疫を付

日本脳炎に関する小委員会第 2 次中間報告

平成 22 年 6 月 22 日

本日本脳炎に関する小委員会において取りまとめ、厚生科学審議会感染症分科会予防接種部会において決定された「日本脳炎に関する中間報告」において、乾燥細胞培養日本脳炎ワクチンを定期の第 2 期に使用可能なワクチンとして用いるに当たっては、厚生科学研究費補助金事業において 2 回目の追加免疫の安全性・有効性に係る検討結果及びその結果に伴う添付文書の一部改訂を踏まえて、速やかに検討することが必要であるとされているところである。

今般、乾燥細胞培養日本脳炎ワクチンの追加免疫の安全性・有効性に係る検討結果を受けて、添付文書上の「用法及び用量に関連する接種上の注意」における「2 回目以降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。）」との記述部分に関する一部改訂が行われたところである。

この一部改訂を受け、平成 22 年度接種シーズンにおける日本脳炎の第 2 期の予防接種の進め方について、小委員会において検討を行った結果、第 2 期の定期接種の機会を確保するための方策について、以下のとおり、取りまとめた。

- 1 添付文書の一部改訂を受け、乾燥細胞培養日本脳炎ワクチンを第 2 期の定期接種に使用可能なワクチンとして位置付けるべきであること。
- 2 第 2 期の予防接種に関する積極的な勧奨については、第 1 期の標準的な接種期間に該当する者（平成 22 年度は 3 歳）に対する予防接種の積極的な勧奨を再開したばかりであるところから、平成 22 年度の予防接種シーズンにおける日本脳炎ワクチンの接種状況及び供給状況等を勘案しつつ、第 2 期の接種の機会の確保と第 1 期における 3 回の接種の機会の確保のどちらを優先するべきかも含めて、今年の秋を目途として議論を行うこと。
- 3 乾燥細胞培養日本脳炎ワクチンを第 2 期の定期接種に使用可能なワクチンとして位置付けた場合においては、引き続き、国は、国民、自治体関係者及び医療従事者等に対し、厚生労働省ホームページ等を通じて、平成 22 年度の予防接種シーズンにおけるワクチンの供給量に関する情報及び疾患の特性及び感染リスクの高い者等に関する情報等を適切に提供すること。
- 4 市区町村は、第 2 期の予防接種について、保護者等から接種の希望があった場合に、ワクチンの流通在庫量などを勘案しつつ、接種が受けられるよう、その機会の確保に努めること。

日本脳炎に関する小委員会第3次中間報告

平成22年10月6日
厚生科学審議会感染症分科会予防接種部会
日本脳炎に関する小委員会

本小委員会の第2次中間報告においては、「第2期の予防接種に関する積極的な勧奨については、第1期の標準的な接種期間に該当する者（平成22年度は3歳）に対する予防接種の積極的な勧奨を再開したばかりであるところから、平成22年度の予防接種シーズンにおける日本脳炎ワクチンの接種状況及び供給状況等を勘案しつつ、第2期の接種の機会の確保と第1期における3回の接種の機会の確保のどちらを優先するべきかも含めて、今年の秋を目途として議論を行うこと。」とされている。

接種を標準的に実施すべき年齢の者と、平成17年度から平成22年度の間には積極的勧奨の差し控えにより接種機会を逃した方々への、定期の第1期の予防接種（以下「1期接種」という）及び定期の第2期の予防接種（以下「2期接種」という）の積極的勧奨の実施の進め方について、本小委員会において検討を行い、今後の接種機会の確保の考え方について、以下のように取りまとめた。

- ① 1期接種を受けていない者は、これまで予防接種を受けておらず、最も感受性が高い集団であることから、1期接種（1期追加を含む）の積極的勧奨を、2期接種の積極的勧奨より優先させる。
- ② 1期（又は2期）接種のうちでは、予防接種実施要領において標準的な接種期間に定められている接種年齢に達した者への積極的勧奨を、過去に接種機会を逃した者への積極的勧奨よりも優先させる。
- ③ 積極的勧奨の差し控えにより接種機会を逃した者への積極的勧奨のうちでは、より長期にわたって接種機会を逃してきた、より年齢の高い者への勧奨を優先させる。

このような考え方を踏まえ、今後、できるだけ早期に、以下の措置を講ずるべきである。

1. 1期接種について

- ① 日本脳炎に関する小委員会中間報告（平成22年2月）に基づき、平成22年度から、1期接種の積極的勧奨を再開することとしており、これに基づき、平成22年度に実施された3歳での1期接種の積極的勧奨に加え、平成23年度以降は、4

歳児への1期追加接種の積極的勧奨を実施する。

- ② 平成23年度に10歳になる者（平成17年度に4歳になった者）については、3歳の時に積極的勧奨が差し控えられたことから、一部に未接種者が存在するほか、4歳の時にも積極的勧奨が差し控えられていたことから1期追加接種を受けていない不完全接種者が多い。このため平成23年度に1期接種（1回・2回及び追加接種）の積極的勧奨を実施し、不足回数を平成24年度までに接種するよう促すこととする。
- ③ 平成23年度に9歳になる者（平成17年度に3歳になった者）については、3歳・4歳の時に積極的勧奨が差し控えられていたことから、平成23年度に1期接種（1回・2回接種）の積極的勧奨を実施し、平成24年度（10歳時）に1期追加接種の積極的勧奨を実施する。
- ④ 平成23年度に5～8歳になる者（平成18年度～平成21年度に3歳になった者）については、3歳・4歳の時に積極的勧奨が差し控えられていたことから、ワクチン供給量を踏まえつつ、平成24年度以降、年齢の高い者から順に、できるだけ早期に1期接種及び1期追加接種の積極的勧奨を実施することとする。
- ⑤ これらの実施にあたって、現在は予防接種法施行令（昭和23年政令第197号）の接種対象年齢外となっている7歳半以上9歳未満の者も含めて、接種機会が提供されるよう配慮すべきである。

2. 2期接種について

- ① 平成22年度以降に3歳となる者については、標準的な接種期間に定められている接種期間に1期接種が行われていると考えられることから、平成28年度に9歳となる者から順次、通常の時期に2期接種の積極的勧奨を実施すべきである。
- ② 平成23年度に10～15歳の者（平成17年度から平成22年度に9歳となった者）には、2期接種の積極的勧奨が行われていないほか、平成23年度に5～9歳の者（平成17年度から平成21年度に3歳となった者）は、1期接種が遅れていることから2期接種の機会を逸している。

これらの者については、仮にワクチンが十分に確保された段階で2期接種の積極的勧奨を行うこととした場合、日本脳炎ワクチンの標準的な接種期間と大きく異なる年齢で接種することとなることから、その必要性等について更に検討が必要である。

なお、第2次中間報告で示されているとおり、市区町村は、2期接種について、

保護者等から接種の希望があった場合に、ワクチンの流通在庫量などを勘案しつつ、接種が受けられるよう、その機会の確保に努めるべきである。

3. その他

平成24年度以降の積極的勧奨の実施にあたっては、ワクチン供給量の予測等が可能になった時点で、厚生労働省がその実施見込み年度を明らかにするとともに、円滑な実施を図るべきである。

日本脳炎に関する小委員会第4次中間報告

平成23年2月21日
厚生科学審議会感染症分科会予防接種部会
日本脳炎に関する小委員会

平成17年度から平成21年度にかけて日本脳炎の予防接種の積極的勧奨が差し控えられたことにより、接種機会を逸した者への対応について、これまで、本小委員会において検討を重ね、第1期の未接種者等、緊要性の高い者を優先して接種の機会を設けるとともに、積極的勧奨を再開することとしてきた。

しかしながら、第2期接種の機会を逸した者については、現時点では、予防接種法施行令(昭和23年政令第197号)に基づき、定期接種として接種できるのは12歳以下の者に限られているとともに、積極的勧奨に至っていない等の課題が残されている。

本小委員会の第3次中間報告においては、「平成23年度に10～15歳の者(平成17年度から平成22年度に9歳となった者)には、第2期接種の積極的勧奨が行われていないほか、平成23年度に5～9歳の者(平成17年度から平成21年度に3歳となった者)は、第1期接種が遅れていることから第2期接種の機会を逸している。これらの者については、仮にワクチンが十分に確保された段階で第2期接種の積極的勧奨を行うこととした場合、日本脳炎ワクチンの標準的な接種期間と大きく異なる年齢で接種することとなることから、その必要性等について更に検討が必要である。」とされている。

第2期接種の取り扱いについて、本委員会において検討を行い、以下のように提言する。

- ① 現在は予防接種法施行令(昭和23年政令第197号)の接種対象年齢外となっている、13歳以上20歳未満の者についても、12歳以下の者と同様に、第2期接種の希望があった場合には定期接種の機会を提供するべきである。
- ② 第2期接種の機会を逸した者(平成17年度から平成22年度に9歳となり第2期接種の機会を逸した者及び、平成17年度から平成21年度に3歳となり第1期接種が大幅に遅れたため第2期接種の機会を逸した者・逸する者)への第2期接種の積極的勧奨については、ワクチンの確保状況等を踏まえ、適切な時期に判断を行う。

なお、第2次中間報告で示されているとおり、市区町村は、第2期接種について、保護者等から接種の希望があった場合に、ワクチンの流通在庫量などを勘案しつつ、接種が受けられるよう、その機会の確保に努めるべきである。

予防接種法施行令（抜粋）

附 則

- 1 この政令は、公布の日から、これを施行し、昭和二十三年七月一日から、これを適用する。
- 2 法第三条第一項の政令で定める者については、平成二十年四月一日から平成二十五年三月三十一日までの間、第一条の二第一項の表麻しんの項及び風しんの項 中「一 生後十二月から生後二十四月に至るまでの間にある者二 五歳以上七歳未満の者であつて、小学校就学の始期に達する日の一年前の日から当該始期に達する日の前日までの間にあるもの」とあるのは、「一 生後十二月から生後二十四月に至るまでの間にある者二 五歳以上七歳未満の者であつて、小学校就学の始期に達する日の一年前の日から当該始期に達する日の前日までの間にあるもの三 十三歳となる日の属する年度の初日から当該年度の末日までの間にある者四 十八歳となる日の属する年度の初日から当該年度の末日までの間にある者」とする。
- 3 平成二十三年五月二十日から平成二十四年三月三十一日までの間における前項の規定の適用については、同項中「十八歳となる日の属する年度の初日から当該」とあるのは、「十七歳となる日の属する年度の五月二十日から十八歳となる日の属する」とする。
- 4 平成七年六月一日から平成十九年四月一日までの間に生まれた者に対する日本脳炎に係る予防接種についての第一条の二第一項の表日本脳炎の項の適用については、同項中「一 生後六月から生後九十月に至るまでの間にある者
二 九歳以上十三歳未満の者」とあるのは、「四歳以上二十歳未満の者」とする。
- 5 東日本大震災（平成二十三年三月十一日に発生した東北地方太平洋沖地震及びこれに伴う原子力発電所の事故による災害をいう。）の発生によりやむを得ないと認められる場合には、同日において第一条の二第一項の表の上欄に掲げる疾病（結核及びインフルエンザを除く。）についてそれぞれ同表の下欄に掲げる者であつた者（当該疾病にかかっている者又はかかったことのある者その他同項の厚生労働省令で定める者を除く。）については、同欄に掲げる者でなくなつた日から同年八月三十一日までの間においても、それぞれ当該疾病に係る法第三条第一項の政令で定める者とする。

(定期の予防接種を行う疾病及びその対象者)

第一条の二 **法第三条第一項** の政令で定める疾病は、次の表の上欄に掲げる疾病とし、**同項** (**予防接種法** の一部を改正する法律(平成十三年法律第百十六号)附則**第三条第一項** (**予防接種法** 及び新型インフルエンザ予防接種による健康被害の救済等に関する特別措置法の一部を改正する法律(平成二十三年法律第八十五号)附則**第三条** の規定により読み替えられる場合を含む。)の規定により読み替えられる場合を含む。)の政令で定める者は、同表の上欄に掲げる疾病ごとにそれぞれ同表の下欄に掲げる者(当該疾病にかかっている者又はかかったことのある者(インフルエンザにあつては、インフルエンザにかかったことのある者を除く。))その他厚生労働省令で定める者を除く。)とする。

疾病	定期の予防接種の対象者
ジフテリア	一 生後三月から生後九十月に至るまでの間にある者
	二 十一歳以上十三歳未満の者
百日せき	生後三月から生後九十月に至るまでの間にある者
急性灰白髄炎	生後三月から生後九十月に至るまでの間にある者
麻しん	一 生後十二月から生後二十四月に至るまでの間にある者
	二 五歳以上七歳未満の者であつて、小学校就学の始期に達する日の一年前の日から当該始期に達する日の前日までの間にあるもの
風しん	一 生後十二月から生後二十四月に至るまでの間にある者
	二 五歳以上七歳未満の者であつて、小学校就学の始期に達する日の一年前の日から当該始期に達する日の前日までの間にあるもの
日本脳炎	一 生後六月から生後九十月に至るまでの間にある者
	二 九歳以上十三歳未満の者
破傷風	一 生後三月から生後九十月に至るまでの間にある者
	二 十一歳以上十三歳未満の者
結核	生後六月に至るまでの間にある者
インフルエンザ	一 六十五歳以上の者
	二 六十歳以上六十五歳未満の者であつて、心臓、じん臓若しくは呼吸器の機能又はヒト免疫不全ウイルスによる免疫の機能に障害を有するものとして厚生労働省令で定めるもの

**2012年7月改訂(第8版)
*2011年8月改訂

日本標準商品分類番号	876313
承認番号	22100AMX00439000
薬価収載	適用外
販売開始	2009年6月

生物由来製品 ウイルスワクチン類
劇薬 生物学的製剤基準
処方せん医薬品^(注)

乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン

販売名：ジェービックV®

貯法：遮光して、10℃以下に保存(【取扱い上の注意】参照)
有効期間：製造日から2年(最終有効年月日は外箱等に表示)
注)注意-医師等の処方せんにより使用すること

【接種不適当者(予防接種を受けることが適当でない者)】

被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合には、接種を行ってはならない。

1. 明らかな発熱を呈している者
2. 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
3. 本剤の成分によってアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者
4. 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

【製法の概要及び組成・性状】

1. 製法の概要

本剤は日本脳炎ウイルス北京株を Vero 細胞(アフリカミドリザル腎臓由来株化細胞)で増殖させ、得られたウイルスを採取し、ホルマリンで不活化した後、硫酸プロタミンで処理し、超遠心法で精製し、安定剤を加え充填した後、凍結乾燥したものである。なお、本剤は製造工程で、ウシの血液由来成分(血清)、乳由来成分(エリスロマイシンラクトビオン酸塩)、ウシ及びヒツジの胆汁由来成分(デオキシコール酸ナトリウム)、ブタの脾臓由来成分(トリプシン)を使用している。

2. 組成

本剤を添付の溶剤(日本薬局方注射用水)0.7mLで溶解した時、液剤0.5mL中に次の成分を含有する。

成分	分量
有効成分	不活化日本脳炎ウイルス北京株 参照品(力価)と同等以上
安定剤	乳糖水和物 17.86mg ホルマリン(ホルムアルデヒド換算) 0.01mg L-グルタミン酸ナトリウム 3.57mg
等張化剤	塩化ナトリウム 0.83mg 以下 塩化カリウム 0.02mg 以下
緩衝剤	リン酸二水素カリウム 0.02mg 以下 リン酸水素ナトリウム水和物 0.30mg 以下
希釈剤	TCM-199 0.11mL

乳糖水和物：ウシの乳由来成分。

3. 性状

本剤は、白色の乾燥製剤である。

添付の溶剤を加えると、速やかに溶解して無色の澄明又はわずかに白濁した液剤となる。

pH：6.8～7.6

浸透圧比(生理食塩液に対する比)：1.0 ± 0.2

【効能又は効果】

本剤は、日本脳炎の予防に使用する。

【用法及び用量】

本剤を添付の溶剤(日本薬局方注射用水)0.7mLで溶解する。

◎初回免疫：通常、0.5mLずつを2回、1～4週間の間隔で皮下に注射する。ただし、3歳未満の者には、0.25mLずつを同様の用法で注射する。

◎追加免疫：通常、初回免疫後おおむね1年を経過した時期に、0.5mLを1回皮下に注射する。ただし、3歳未満の者には、0.25mLを同様の用法で注射する。

用法及び用量に関連する接種上の注意

1. 基礎免疫、追加免疫及び免疫の保持

初回免疫として2回接種を行い、さらに第1回の追加免疫を行うことにより基礎免疫ができる。その後の追加免疫のときの接種量は第1回目の追加免疫に準ずることとし、接種間隔は地域における日本脳炎ウイルスの汚染状況などに応じて実施すること。

2. 定期接種対象者と標準的接種年齢

(1) 第1期は、生後6月から90月に至るまでの間に行う。初回免疫は3歳に達した時から4歳に達するまでの期間、追加免疫は4歳に達した時から5歳に達するまでの期間を標準的な接種年齢とする。

(2) 第2期の予防接種は、9歳以上13歳未満の者に行う。9歳に達した時から10歳に達するまでの期間を標準的な接種年齢とする。

(3) 平成7年6月1日生まれから平成19年4月1日生まれの者のうち、7歳6カ月以上9歳未満の者及び13歳以上20歳未満の者についても定期の予防接種の対象とする。

なお、本剤の定期の予防接種への使用については、予防接種実施規則によること。

3. 他のワクチン製剤との接種間隔

生ワクチンの接種を受けた者は、通常、27日以上、また他の不活化ワクチンの接種を受けた者は、通常、6日以上間隔を置いて本剤を接種すること。

【接種上の注意】

1. 接種要注意者(接種の判断を行うに際し、注意を要する者)

被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合は、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判断を慎重に行い、予防接種の必要性、副反応、有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種すること。

- (1) 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者
- (2) 予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者
- (3) 過去にけいれんの既往のある者
- (4) 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者
- (5) 本剤の成分に対してアレルギーを呈するおそれのある者

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は、「予防接種実施規則」及び「定期の予防接種実施要領」に準拠して使用すること。
- (2) 被接種者について、接種前に必ず問診、検温及び診察(視診、聴診等)によって健康状態を調べること。
- (3) 被接種者又はその保護者に、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種後の健康監視に留意し、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、けいれん等の異常な症状を呈した場合には速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせること。

**3. 副反応

承認時までの臨床試験：

第1期初回及び第1期追加接種において、本剤を接種された生後6月以上90月未満の小児123例中49例(39.8%)に副反応が認められた。主なもの

は発熱(18.7%)、咳嗽(11.4%)、鼻漏(9.8%)、注射部位紅斑(8.9%)であり、これらの副反応のほとんどは接種3日後までにみられた。

臨床研究¹⁾：

第1期追加接種において、第1期初回接種でマウス脳由来日本脳炎ワクチンを接種された4～9歳で第1期初回接種後おおむね1年を経過した小児81例中8例9件(注射部位紅斑、注射部位腫脹各2件、発疹、咳、嘔吐、下痢、鼻汁各1件)の副反応が認められた。第2期相当追加接種において、第1期初回及び第1期追加接種で本剤を接種された7～12歳の小児46例中10例13件の副反応が認められた。その内訳は、注射部位紅斑6件、注射部位腫脹3件、発熱2件、咳、頭痛各1件であった。第2期相当追加接種において、第1期初回及び第1期追加接種でマウス脳由来日本脳炎ワクチンを接種された7～13歳の小児161例中30例48件の副反応が認められた。主な副反応は、注射部位紅斑17件、注射部位腫脹14件であった。

使用成績調査(第5回定期報告時)：

第1期初回接種症例2731例中785例(28.7%)に副反応が認められた。その主なものは注射部位紅斑458件(16.8%)、発熱162件(5.9%)、注射部位腫脹141件(5.2%)、注射部位疼痛121件(4.4%)、注射部位そう痒感99件(3.6%)、咳嗽39件(1.4%)、鼻漏28件(1.0%)であった。

特定使用成績調査(第5回定期報告時)：

第1期追加接種症例530例中204例(38.5%)に副反応が認められた。その主なものは注射部位紅斑137件(25.9%)、注射部位腫脹85件(16.0%)、注射部位疼痛75件(14.2%)、注射部位そう痒感27件(5.1%)、発熱9件(1.7%)、倦怠感7件(1.3%)、頭痛6件(1.1%)であった。

第2期接種(第1期本剤接種)症例4例中1例(25.0%)に副反応が認められた。注射部位紅斑1件(25.0%)であった。

第2期接種(第1期マウス脳由来ワクチン接種)症例303例中123例(40.6%)に副反応が認められた。その主なものは注射部位疼痛58件(19.1%)、注射部位紅斑56件(18.5%)、注射部位腫脹39件(12.9%)、頭痛9件(3.0%)、注射部位そう痒感8件(2.6%)、倦怠感7件(2.3%)、発熱5件(1.7%)であった。

第2期接種(第1期接種未完了)症例171例中64例(37.4%)に副反応が認められた。その主なものは注射部位紅斑44件(25.7%)、注射部位疼痛32件(18.7%)、注射部位腫脹26件(15.2%)、注

射部位そう痒感6件(3.5%)、倦怠感、頭痛各3件(1.8%)であった。

(1)重大な副反応

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状 (0.1%未満)：ショック、アナフィラキシー様症状(蕁麻疹、呼吸困難、血管浮腫等)があらわれることがあるので、接種後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 2) 急性散在性脳脊髄炎^{2), 3)} (0.1%未満)：急性散在性脳脊髄炎(ADEM)があらわれることがある。通常、接種後数日から2週間以内に発熱、頭痛、けいれん、運動障害、意識障害等があらわれる。本症が疑われる場合には、MRI等で診断し、適切な処置を行うこと。
- 3) けいれん(頻度不明)：けいれんがあらわれることがある。通常、接種直後から数日ごろまでにけいれん症状があらわれる。本症が疑われる場合には、観察を十分に行い、適切な処置を行うこと。
- 4) 血小板減少性紫斑病(頻度不明)：血小板減少性紫斑病があらわれることがある。通常、接種後数日から3週ごろに紫斑、鼻出血、口腔粘膜出血等があらわれる。本症が疑われる場合には、血液検査等を実施し、適切な処置を行うこと。
- 5) 脳炎・脳症(頻度不明)：脳炎・脳症があらわれることがある。接種後、発熱、四肢麻痺、けいれん、意識障害等の症状があらわれる。本症が疑われる場合には、MRI等で診断し、適切な処置を行うこと。

(2)その他の副反応

	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
局所症状 (注射部位)	紅斑	腫脹, 疼痛, そう痒感, 発疹, 蕁麻疹, 内出血, 出血	—
精神神経系	—	—	頭痛
呼吸器	咳嗽, 鼻漏	咽頭紅斑, 咽喉頭疼痛	—
消化器	—	嘔吐, 下痢, 食欲不振	腹痛
皮膚	—	発疹, 蕁麻疹	紅斑, そう痒症
その他	発熱	—	倦怠感, 悪寒, 四肢痛, 関節痛

4. 高齢者への接種

一般に高齢者では、生理機能が低下しているので、

接種に当たっては、予診等を慎重に行い、被接種者の健康状態を十分に観察すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への接種

妊娠中の接種に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には接種しないことを原則とし、予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種すること。

6. 接種時の注意

(1)接種時

- 1) 接種用器具は、ガンマ線等により滅菌された使い捨て製品を用いる。
- 2) 本剤の溶解に当たっては、容器の栓及びその周囲をアルコールで消毒した後、添付の溶剤で均一に溶解して、所要量を注射器内に吸引する。この操作に当たっては雑菌が迷入しないよう注意する。また、栓を取り外し、あるいは他の容器に移し使用してはならない。
- 3) 注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめること。
- 4) 注射針及び注射筒は、被接種者ごとに取り換えなければならない。

(2)接種部位

接種部位は、通常、上腕伸側とし、アルコールで消毒する。なお、同一接種部位に反復して接種することは避けること。

【臨床成績】

1. 治験時の成績

生後6月以上90月未満の健康小児123例(男児67例、女児56例)を対象として、日本脳炎ワクチンの第1期予防接種スケジュールに準じて臨床試験を実施した。臨床試験の概要は次のとおりである。

本剤の初回2回接種後の中和抗体陽転率を主要評価とし、抗体陽転は接種前中和抗体価(log₁₀)が陰性(1.3未満)から陽性(1.3以上)になった場合とした。有効性評価対象例数は122例であり、抗体陽転率は99.2%、接種後平均中和抗体価(log₁₀)は2.4±0.5であった。3回接種では抗体陽転率は100.0%であり、接種後平均中和抗体価(log₁₀)は3.8±0.3と抗体価の上昇がみられた。

*2. 製造販売後の成績¹⁾

第1期初回免疫に2回マウス脳由来ワクチン接種を受けた4～9歳の児81例に、本剤を第1期追加免疫として接種したところ平均中和抗体価(log₁₀)の上昇(接種前:2.0±0.5→接種後:3.8±0.5)がみられた。

第1期に3回マウス脳由来ワクチン接種を受けた7～13歳の児161例に、第2期相当に本剤を追加

接種したところ平均中和抗体価 (\log_{10}) の上昇 (接種前: 2.6 ± 0.5 → 接種後: 3.7 ± 0.3) がみられた。また、第1期に3回本剤接種を受けた7～12歳の児46例に、第2期相当に本剤を追加接種したところ平均中和抗体価 (\log_{10}) の上昇 (接種前: 3.1 ± 0.4 → 接種後: 3.9 ± 0.3) がみられた。

【薬効薬理】

日本脳炎ウイルスは、ウイルスに感染したコガタアカイエカの穿刺により感染する。本ウイルスは局所のリンパ組織で増殖した後、ウイルス血症を起こし、血液・脳関門を通過して中枢神経系に運ばれると、日本脳炎を発症すると考えられている。あらかじめ本剤の接種により、日本脳炎ウイルスに対する能動免疫、特に中和抗体による液性免疫が獲得されると、感染したウイルスの増殖は抑制され、発症は阻止される。

<参考>

受動免疫したマウスへの感染実験では、血中に10倍の中和抗体価があれば、 10^5 MLD₅₀(50%マウス致死量)の日本脳炎ウイルス感染を防御するとの成績が示されている。蚊の1回の穿刺により、注入されるウイルスは $10^3 \sim 10^4$ MLD₅₀とされている。これらの成績から、血中に10倍の中和抗体価があると、ウイルス感染が阻止されるものと考えられている⁴⁾。

【取扱い上の注意】

1. 接種前

溶解時に内容をよく調べ、沈殿及び異物の混入、その他異常を認めたものは使用しないこと。

2. 接種時

本剤の溶解は接種直前に行い、一度溶解したものは直ちに使用すること。

【承認条件】

本剤は、製造販売後、可及的速やかに重篤な副反応に関するデータを収集し、段階的に評価を行うとともに、その結果を踏まえ、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

【包装】

瓶入 1人分 1本

溶剤 (日本薬局方注射用水) 0.7mL 1本添付

*【主要文献】

- 1) 岡部信彦 他：乾燥細胞日本脳炎ワクチンの追加接種の有効性安全性に関する検討、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)、平成22年度総括・分担

研究報告書

- 2) 予防接種ガイドライン等検討委員会 監修、予防接種ガイドライン：(2009年3月改訂版)
- 3) 森内浩幸 他：予防接種制度に関する文献集、(18)：287 (昭和63年11月)
- 4) Oya, A. : Acta Paediatr. Jpn., 30 : 175 (1988)

【文献請求先】

一般財団法人 阪大微生物病研究会 学術課
〒565-0871 吹田市山田丘3番1号
電話 0120-280-980

田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター
〒541-8505 大阪市中央区北浜2-6-18
電話 0120-753-280



生物由来製品
劇薬
処方せん医薬品
注意-医師等の処方せんにより使用すること

ウイルスワクチン類
生物学的製剤基準

乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン
エンセバック®皮下注用
ENCEVAC

日本標準商品分類番号
876313

承認番号	22300AMX00412
薬価収載	適用外
販売開始	2011年4月

貯法：遮光して、10℃以下に保存（【取扱上の注意】参照）

※有効期間：製造日から3年（最終有効年月日は外箱等に表示）

【接種不適当者（予防接種を受けることが適当でない者）】

被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合には、接種を行ってはならない。

- (1) 明らかな発熱を呈している者
- (2) 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
- (3) 本剤の成分によってアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者
- (4) 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

【製法の概要及び組成・性状】

1. 製法の概要

本剤は、日本脳炎ウイルス（北京株）をVero細胞（アフリカミドリザル腎細胞由来の株化細胞）で増殖させ、得られたウイルスをホルマリンで不活化後、しょ糖密度勾配遠心及びクロマトグラフィーで精製し、安定剤を加え充填した後、凍結乾燥したものである。

なお、本剤は製造工程で、ウシの血液由来成分（血清）、ブタの膵臓由来成分（トリプシン）及びヒツジの毛由来成分（コレステロール）を使用している。

2. 組成

本剤を添付の溶剤（日本薬局方注射用水）0.7mLで溶解した時、液剤0.5mL中に次の成分を含有する。

成分		分量
有効成分	不活化日本脳炎ウイルス(北京株)	参照品(力価)と同等以上
添加物	塩化ナトリウム	2.73mg
	リン酸水素ナトリウム水和物	1.56mg
	リン酸二水素ナトリウム	0.10mg
	ポリソルベート80	0.025mg
	グリシン	1.0mg
	乳糖水和物	25mg

乳糖水和物はウシの乳由来成分である。

3. 製剤の性状

本剤は、不活化日本脳炎ウイルス（北京株）を含む白色の乾燥製剤である。添付の溶剤（日本薬局方注射用水）0.7mLで溶解するとき、無色澄明又はわずかに白濁した液剤となる。

pH：7.2～7.6

浸透圧比（生理食塩液に対する比）：約1

【効能・効果】

本剤は、日本脳炎の予防に使用する。

【用法・用量】

本剤を添付の溶剤（日本薬局方注射用水）0.7mLで溶解する。

- ◎初回免疫：通常、0.5mLずつを2回、1～4週間の間隔で皮下に注射する。ただし、3歳未満の者には、0.25mLずつを同様の用法で注射する。
- ◎追加免疫：通常、初回免疫後おおむね1年を経過した時期に、0.5mLを1回皮下に注射する。ただし、3歳未満の者には、0.25mLを同様の用法で注射する。

用法・用量に関連する接種上の注意

(1)基礎免疫、追加免疫及び免疫の保持

初回免疫として2回接種を行い、さらに第1回の追加免疫を行うことにより基礎免疫ができる。その後の追加免疫のときの接種量は第1回目の追加免疫に準ずることとし、接種間隔は地域における日本脳炎ウイルスの汚染状況などに応じて実施すること。

(2)定期接種対象者と標準的接種年齢

- 1) 本剤の第1期は、生後6月から90月に至るまでの間に行う。初回免疫は3歳に達した時から4歳に達するまでの期間、追加免疫は4歳に達した時から5歳に達するまでの期間を標準的な接種年齢とする。
- 2) 第2期の予防接種は、9歳以上13歳未満の者に行う。9歳に達した時から10歳に達するまでの期間を標準的な接種年齢とする。

3) 平成7年6月1日生まれから平成19年4月1日生まれの者のうち、7歳6カ月以上9歳未満の者及び13歳以上20歳未満の者についても定期の予防接種の対象とする。

なお、本剤の定期の予防接種への使用については、予防接種実施規則によること。

(3)他のワクチン製剤との接種間隔

生ワクチンの接種を受けた者は、通常、27日以上、また、他の不活化ワクチンの接種を受けた者は、通常、6日以上間隔を置いて本剤を接種すること。

【接種上の注意】

1. 接種要注意者（接種の判断を行うに際し、注意を要する者）

被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合は、健康状態及び体質を勘察し、診察及び接種適否の判断を慎重に行い、予防接種の必要性、副反応、有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種すること。

- (1) 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者
- (2) 予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者
- (3) 過去にけいれんの既往のある者
- (4) 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者
- (5) 本剤の成分に対してアレルギーを呈するおそれのある者

2. 重要な基本的注意

- (1)本剤は、「予防接種実施規則」及び「定期の予防接種実施要領」に準拠して使用すること。
- (2)被接種者について、接種前に必ず問診、検温及び診察（視診、聴診等）によって健康状態を調べること。
- (3)被接種者又はその保護者に、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種後の健康監視に留意し、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、けいれん等の異常な症状を呈した場合には速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせること。

3. 副反応

※承認時までの臨床試験

本剤の臨床試験において、生後6月以上90月未満の小児163例中84例（51.5%）に副反応が認められた。その主なものは発熱（21.5%）、注射部位紅斑（16.6%）、咳嗽（8.0%）、注射部位腫脹（6.7%）、鼻漏（6.7%）、発疹（5.5%）であり、これらの副反応のほとんどは接種3日後までにみられた。

※臨床研究¹⁾

第1期で本剤を接種した9～12歳の小児22例に、第2期で本剤を接種したところ、9例（40.9%）14件の副反応が認められた。その主なものは、注射部位紅斑8件、注射部位腫脹3件、鼻漏2件であった。

第1期でマウス脳由来ワクチンを接種した9～12歳の小児35例に、第2期で本剤を接種したところ、13例（37.1%）27件の副反応が認められた。その主なものは、注射部位紅斑10件、注射部位腫脹6件、注射部位疼痛4件、注射部位そう痒感3件であった。

(1)重大な副反応

- 1)ショック、アナフィラキシー様症状（0.1%未満）：ショック、アナフィラキシー様症状（蕁麻疹、呼吸困難、血管浮腫等）があらわれることがあるので、接種後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 2)急性散在性脳脊髄炎（0.1%未満）：急性散在性脳脊髄炎（ADEM）があらわれることがある²⁾。通常、接種後数日から2週間以内に発熱、頭痛、けいれん、運動障害、意識障害等があらわれる。本症が疑われる場合には、MRI等で診断し、適切な処置を行うこと。
- 3)脳炎・脳症（頻度不明）：脳炎・脳症があらわれることがある。接種後、発熱、四肢麻痺、けいれん、意識障害等の症状があらわれる。本症が疑われる場合には、MRI等で診断し、適切な処置を行うこと。
- 4)けいれん（頻度不明）：けいれんがあらわれることがある。通常、接種直後から数日ごろまでにけいれん症状があらわれる。本症が疑われる場合には、観察を十分に行い、適切な処置を行うこと。
- 5)血小板減少性紫斑病（頻度不明）：血小板減少性紫斑病があらわれることがある。通常、接種後数日から3週ごろに紫斑、鼻出血、口腔粘膜出血等があらわれる。本症が疑われる場合には、血液検査等を実施し、適切な処置を行うこと。

(2)その他の副反応

	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
局所反応 (注射部位)	紅斑、腫脹	内出血、硬結、疼痛、 そう痒感	
皮膚	発疹	紅斑、そう痒症、蕁麻疹	
精神神経		頭痛、気分変化	
呼吸器	咳嗽、鼻漏	発声障害、鼻出血、鼻閉、 咽喉頭疼痛、くしゃみ、 喘鳴、咽頭紅斑	
消化器		腹痛、下痢、嘔吐、 食欲不振	
※その他	発熱	異常感	倦怠感

4. 高齢者への接種

一般に高齢者では、生理機能が低下しているため、接種に当たっては、予診等を慎重に行い、被接種者の健康状態を十分に観察すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への接種

妊娠中の接種に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には接種しないことを原則とし、予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ接種すること。

6. 接種時の注意

(1)接種用器具

- 1)接種用器具は、ガンマ線等により滅菌されたディスポーザブル品を用いる。
- 2)注射針及び注射筒は、被接種者ごとに取り換えなければならない。

(2)接種時

- 1)本剤の溶解に当たっては、容器の栓及びその周囲をアルコールで消毒した後、添付の溶剤で均一に溶解して、注射針をさし込み、所要量を注射器内に吸引する。この操作に当たっては雑菌が迷入しないよう注意する。また、栓を取り外し、あるいは他の容器に移し使用してはならない。
- 2)注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめること。

(3)接種部位

接種部位は、通常、上腕伸側とし、アルコールで消毒する。なお、同一接種部位に反復して接種することは避けること。

【臨床成績】

※1. 承認時までの臨床試験

生後6月以上90月未満の健康小児163例（男児88例、女児75例）を対象として、日本脳炎ワクチンの第1期予防接種スケジュールに準じて臨床試験を実施した。臨床試験の概要は次のとおりである。

本剤の3回接種後の中和抗体陽転率を主要評価項目とし、抗体陽転は接種前中和抗体価（log₁₀）が陰性（1未満）から陽性（1以上）になった場合とした。有効性評価対象例数は143例であり、抗体陽転率は100.0%、接種後平均中和抗体価（log₁₀）は3.866であった。なお、2回接種では抗体陽転率は100.0%、接種後平均中和抗体価（log₁₀）は2.575であった。

※2. 臨床研究²⁾

第1期で本剤を接種した9～12歳の小児21例に、第2期で本剤を接種したところ、全例で中和抗体価の上昇がみられ、その平均中和抗体価（log₁₀）は、接種前2.68±0.38、接種後3.84±0.34であった。

第1期でマウス脳由来ワクチンを接種した9～12歳の小児34例に、第2期で本剤を接種したところ、全例で中和抗体価の上昇がみられ、その平均中和抗体価（log₁₀）は、接種前2.37±0.42、接種後3.65±0.23であった。

【薬効薬理】

日本脳炎ウイルスは、コガタアカイエカの吸血により感染する。本ウイルスは局所のリンパ組織で増殖した後ウイルス血症を起こし、血液・脳関門を通過して中枢神経系に運ばれると、日本脳炎を発症すると考えられている。あらかじめ本剤の接種により、日本脳炎ウイルスに対する能動免疫、特に中和抗体による液性免疫が獲得されていると、感染したウイルスの増殖は抑制され、発症は阻止される。

参考) 受動免疫をしたマウスへの感染実験では、1:10の血中抗体価があれば、10⁴MLD₅₀（50%マウス致死量）のウイルス感染を防ぐというデータがある。1回の蚊の吸血によって注入されるウイルス量は10¹～10¹MLD₅₀である。このような成績から1:10の抗体価があれば自然感染を防ぐと考えられている³⁾。

【取扱い上の注意】

1. 保存時

溶剤が凍結すると容器が破損することがある。

2. 接種前

溶解時に内容をよく調べ、沈殿及び異物の混入、その他異常を認めたものは使用しないこと。

3. 接種時

本剤の溶解は接種直前に行うこと。

なお、本剤は保存剤を含有していないので、溶解後は直ちに使用し、残液を保存して再使用することは厳に避けること。

【承認条件】

本剤は、製造販売後、可及的速やかに重篤な副反応に関するデータを収集し、段階的に評価を行うとともに、その結果を踏まえ、本剤の適正使用に必要な措置を講ずること。

【包装】

瓶入 1人分 1本

溶剤（日本薬局方注射用水）0.7mL 1本添付

【主要文献】

※※1)岡部信彦ほか：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、有効性に関する臨床研究、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）、平成23年度総括・分担研究報告書 [VNS00005]

2)Ohtaki E. et al. : *Pediatr. Neurol.* 8(2) 137, 1992 [R05383]

3)平野幸子：日本臨床 55(4) 934, 1997 [R05381]

4)Oya A. : *Acta Paediatr. Jpn.* 30 175, 1988 [VNI00021]

【文献請求先】

〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉

アステラス製薬株式会社 営業本部D Iセンター

〒103-8411 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号

☎ 0120-189-371

一般財団法人
※製造販売 化学及血清療法研究所
熊本市北区大窪一丁目6番1号

販売 アステラス製薬株式会社
東京都板橋区蓮根3丁目17番1号