

第8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  
小委員会及び平成24年度第6回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全  
対策部会安全対策調査会

－ 議 事 次 第 －

○ 日 時 平成24年12月13日(木) 10:00～12:00

○ 場 所 国立感染症研究所共用第1会議室

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後の死亡事例の継続調査の結果について
- 2) 脳炎・脳症の例(19事例)の調査報告について
- 3) 日本脳炎ワクチンの接種後のADEMへの対応について
- 4) 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
- 5) その他

III 閉 会

○ 資 料

資料1 日本脳炎の予防接種後の死亡事例の継続調査の結果について

資料2 脳炎・脳症の例(19事例)の調査報告について

資料3 わが国の日本脳炎に関する疫学情報(その2)

資料4 日本脳炎ワクチンの接種後のADEMへの対応について

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

参考資料1 日本脳炎の予防接種死亡例について

(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時提出資料)

参考資料2 日本脳炎に関する小委員会中間報告

参考資料3 日本脳炎に関する小委員会第2次中間報告

参考資料4 日本脳炎に関する小委員会第3次中間報告

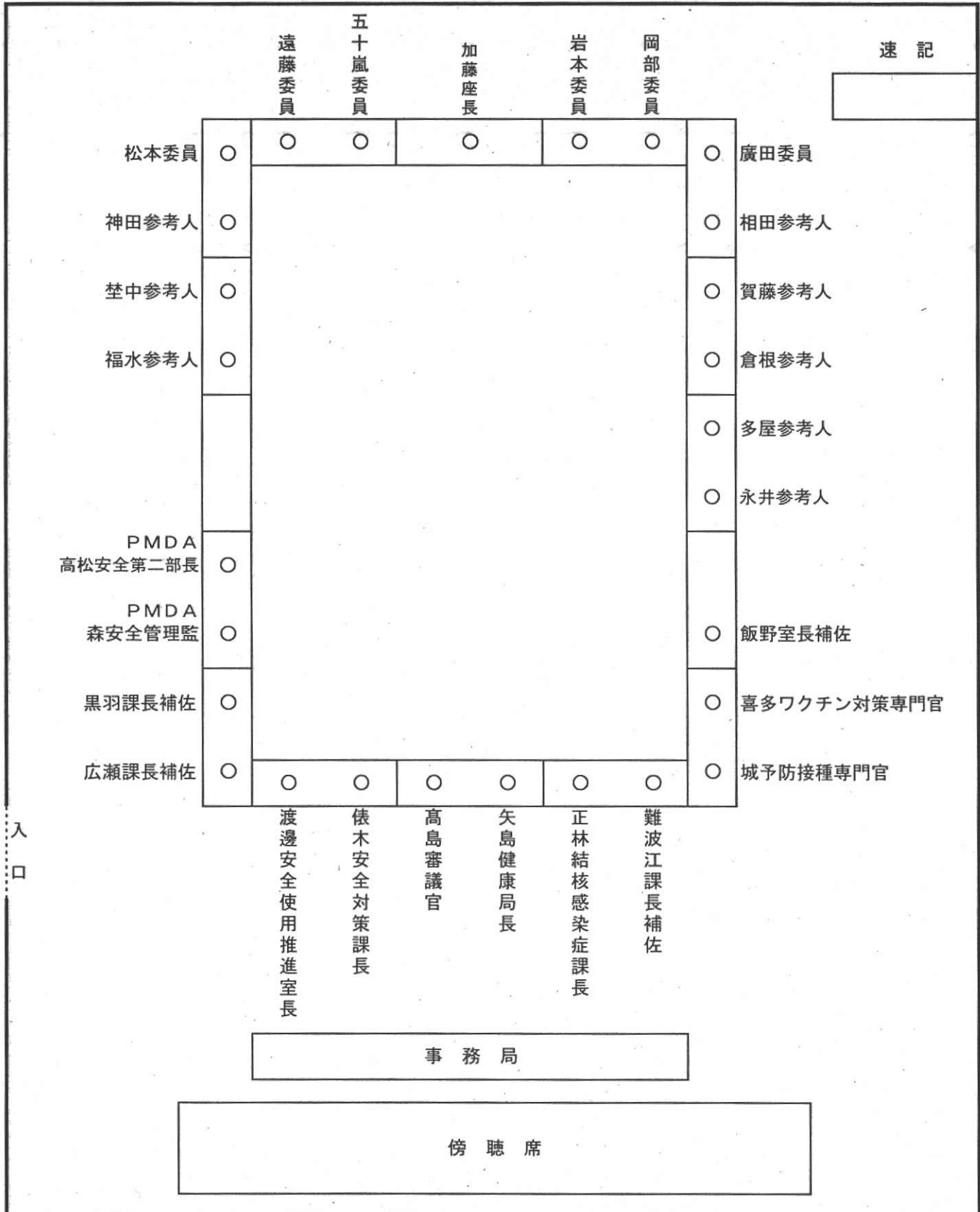
参考資料5 日本脳炎に関する小委員会第4次中間報告

参考資料6 予防接種法施行令(抜粋)

参考資料7 添付文書(乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン)

第8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及び平成24年度第6回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（合同開催）

平成24年12月13日（木）10:00～12:00  
 国立感染症研究所 共用第一会議室



入口

第8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  
及び平成24年度第6回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策  
調査会（合同開催）

委員・参考人一覧

平成24年12月13日（木） 10:00～12:00

国立感染症研究所共用第1会議室

【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>

- |     |    |                          |
|-----|----|--------------------------|
| 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            |

<参考人>

- |    |    |                             |
|----|----|-----------------------------|
| 相田 | 典子 | 神奈川県立こども医療センター放射線科部長        |
| 賀藤 | 均  | 独立行政法人国立成育医療研究センター器官病態系内科部長 |
| 倉根 | 一郎 | 国立感染症研究所副所長                 |
| 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       |
| 永井 | 恵  | 大田区保健所長                     |

【薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会】

<委員>

- |     |    |                      |
|-----|----|----------------------|
| 五十嵐 | 隆  | 独立行政法人国立成育医療研究センター総長 |
| 遠藤  | 一司 | 明治薬科大学医薬品安全管理学講座教授   |
| 大野  | 泰雄 | 国立医薬品食品衛生研究所所長       |
| 松本  | 和則 | 獨協医科大学特任教授           |

<参考人>

- |    |    |                             |
|----|----|-----------------------------|
| 神田 | 隆  | 山口大学大学院医学系研究科神経内科教授         |
| 埜中 | 征哉 | 独立行政法人国立精神・神経医療研究センター病院名誉院長 |
| 福水 | 道郎 | 東京都立府中療育センター小児科部長           |

○は座長

（敬称略、五十音順）

○ 日本脳炎の予防接種後の死亡事例の継続調査の結果について

資料1

症例	ワクチン(ロット)	年齢	接種後経過	副反応報告書 報告日
①	ビゲンJR128	5歳以上ー10歳未満	<p>平成24年7月、日本脳炎ワクチン接種。</p> <p>接種翌日、感冒症状出現。</p> <p>接種2日後、発熱、痙攣重積のため入院。痙攣群発のため気管内挿管し、転院。</p> <p>MRIにて急性脳症と診断。DIC、多臓器不全となり再度転院。</p> <p>急性脳症に対し全身管理を行ったものの、接種7日後に死亡。死因は急性脳症と考えられた。</p>	<p>自治体受付 H24.8.29</p> <p>厚生労働省受付 H24.9.7</p>
②	ビゲンJR155	10歳以上	<p>平成24年10月、日本脳炎ワクチン接種。</p> <p>注射用意の時点でビクリし、逃げ回る。</p> <p>母と看護師に抑制され、ワクチン接種。</p> <p>接種4-5分後に倒れているところを発見され、心肺停止状態。</p> <p>心肺蘇生開始し、救急搬送。</p> <p>約2時間心肺蘇生を実施するも、心拍再開は一度もなく、接種約2時間半後に死亡。</p>	<p>自治体受付 H24.10.18</p> <p>厚生労働省受付 H24.10.18</p>

脳炎・脳症事例(19例)の調査報告

資料2

No.	副反応報告等により得られた情報				その後の調査等により得られた情報					
	接種日	年齢	ワクチン	診断名	詳細な経過	転帰	先行感染もしくは入院時感染徴候	神経症状	放射線の専門家からのコメント	専門家の事前評価によるワクチン接種以外の可能性となる要因等
1	H22.7	5～10歳	微研 J R 035	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	軽快	接種7日後(入院初日)、便よりCoxsackievirus type B4検出。	自閉症・てんかん疑いにて通院中。 接種7日後、熱性痙攣重積、入院。		コクサッキーウイルス感染
2	H22.11	5～10歳	微研 J R 047	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)	後遺症あり	接種翌日、発熱。	接種5日後、熱性痙攣重積、入院。		
3	H23.3	5歳未満	微研 J R 049	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。	軽快	接種5日後、発熱。 接種8日後、痙攣、マイコプラズマ陽性、気管支炎と診断。 接種11日後(入院2日後)、マイコプラズマ抗体40倍。	痙攣・眼球運動障害の既往あり。 接種8日後、痙攣群発。 接種9日後、入院。		マイコプラズマ感染
4	H23.3	10～14歳	微研 J R 053	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、下肢の痙攣運動障害あり。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。	軽快 (日常動作のしにくさが残存)	接種4日後、発熱・インフルエンザB罹患。	接種約2ヶ月後、転びやすくなる。 接種72日後、ふらつく。 接種74日後、片足立ち不可、入院。 接種約7ヶ月後、下肢しびれ、引きずり、再入院。	各々のMRI所見はADEMに合致する。厳密にはMSとの鑑別は困難。	インフルエンザ罹患 発症までの時間がやや長すぎる
5	H23.5	5歳未満	微研 J R 065	脳症(無菌性急性脳髄膜炎)	1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。	回復	接種25日前、発熱、咳、鼻汁、頭痛嘔吐、URI+AGEと診断。 接種7日前、咳、鼻汁、URIと診断。 接種当日(2時間後)、発熱、嘔吐。 接種4日後(入院2日後)、髄液細胞数326(L66.5%)。	接種2日後、頭痛嘔吐、入院。		
6	H23.6	5～10歳	微研 J R 067	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。	回復	接種2-3日後、発熱。 接種12日後、発熱、咽頭発赤、夏風邪と診断。 接種33日後、咳、湿性ラ音、気管支炎と診断。 接種39日後(入院初日)、マイコプラズマ抗体1280倍以上。	接種38日後、足が震える。 接種39日後、物がゆがんで見える、入院。	MRI所見は脳、脊髄ともにADEMに典型的。	マイコプラズマ感染
7	H23.7	5～10歳	化血 E 006 K	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。	軽快	接種翌日、微熱。 接種2日後、発熱。 接種5日後(入院2日後)、WBC11600、CRP18.58。 接種6日後(入院3日後)、黄色痰、Xpにて肺炎像あり。	接種3日後、眼奥の痛み、痙攣重積、入院。	MRI所見は白質に広汎で典型的ではない。信号性状と所見が改善したことを合わせるとADEMを否定するものではなく、矛盾はない。	発症がやや早い
8	H23.8	5歳未満	微研 J R 088	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、改善傾向により退院。H23.12 軽快。	軽快	接種15日後、発熱(以後、20日間の発熱持続)。	熱性痙攣(2回)既往あり。 接種6日後、足脳が痛い。 接種23日後、足を引きずる。 接種34日後、歩行困難、入院。	1回目のepisodeのMRI所見は比較的典型的なADEM。2回目のepisodeでは画像上はADEMとは診断できない。	マイコプラズマ感染(2回目の発症時)

No.	副反応報告等により得られた情報				その後の調査等により得られた情報					
	接種日	年齢	ワクチン	診断名	詳細な経過	転帰	先行感染もしくは入院時感染徴候	神経症状	放射線の専門家からのコメント	専門家の事前評価によるワクチン接種以外の可能性となる要因等
9	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。	後遺症あり	周囲でマイコプラズマ流行。接種6日後、微熱、咳、頭痛嘔吐。接種7日後、咽頭発赤、気管支炎と診断。接種8日後、発熱。接種10日後、咳、マイコプラズマ肺炎疑い。	父はてんかん(内服治療中)。接種17日後、両下腿中心の感覚鈍麻、痛み、だるさ。接種20日後、ふらつき、傾眠傾向。接種22日後、入院。	所見は重度であるがADEMと診断できる。	マイコプラズマ感染
10	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	回復	接種2-3日後、咳。兄も咳。接種5日後、発熱。接種6日後(入院初日)、咳、咽頭発赤、CRP1.35。接種17日後(入院11日後)、RSVペア抗体上昇(<4→64倍)。	父が幼少期に痙攣。接種6日後、熱性痙攣重積、入院。		
11	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	不明		接種4日後、痙攣重積、入院。		情報不足 発症がやや早い
12	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)	後遺症あり	接種翌日、発熱。	母に熱性痙攣(複数回)。児も熱性痙攣(2回)既往あり。接種7日後、微熱、痙攣重積、入院。		
13	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。	軽快	接種2日後、滲出性中耳炎。接種8日後、鼓膜切開。妹が発熱、母が咳。接種17日後、発熱。	熱性痙攣(2回)既往あり。接種17日後、後頭部痛。接種20日後、傾眠傾向。接種21日後、入院。	可能性ありとされた右側脳室周囲白質の所見は有意な病変と判断する。ただし、FollowのMRIがないため今回のEpisodeに関連する病変かどうかは判断できない。関連する病変であれば典型的ではないが一カ所であってもADEMでないとはいえない。	感染症
14	H24.10	10～14歳	化血E030B	脳炎	接種2週間前ころから頭痛あり。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。救急外来にて抗痙攣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。抗痙攣剤・ステロイド・ACV・抗生剤にて治療開始し軽快。	軽快	接種翌日、微熱。接種7日後(入院初日)、咽頭・血漿・髄液より偏性嫌気性菌Prevotella属が検出。	接種7日後、痙攣群発、入院。		感染症
15	H23.2	5歳未満	微研JR50	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/mm3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。	軽快	接種29日後、発熱(以後、11日間以上の発熱持続)。	接種38日後、傾眠傾向、入院。		感染症 発症が遅い

No.	副反応報告等により得られた情報				その後の調査等により得られた情報					
	接種日	年齢	ワクチン	診断名	詳細な経過	転帰	先行感染もしくは入院時感染徴候	神経症状	放射線の専門家からのコメント	専門家の事前評価によるワクチン接種以外の可能性となる要因等
16	H23.5	5歳未満	微研 J R 063	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。	回復		接種8日後、発語なく、歩行せずにハイハイ。(約1時間後に回復)入院なし。		情報不足 回復が早すぎる
17	H23.10	5~10歳未満	微研 J R 095	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。12日後、退院。H23.12 回復	回復	接種翌日、発熱、腹痛、嘔吐。接種2日後(入院初日)、髄液混濁・髄液細胞数433(多80%)。	熱性痙攣既往あり。接種2日後、傾眠傾向、項部硬直、入院。		情報不足
18	H24.3	15~20歳未満	微研	脳炎	接種10日後、発熱。15日後、全身性の麻痺が発現し救急搬送。脳MRIでは異常なし。ウイルス性髄膜炎又は予防接種に伴う脳炎が疑われた。翌日、頭部MRIにてヘルペス脳炎やADEMに特徴的な所見は認められず、てんかんに対する抗てんかん薬の投与開始。接種17日後の検査では、Mumps IgM(-)、Mumps IgG(+)、接種27日後の迅速検査ではマイコプラズマ(-)。接種40日後、痙攣発作は認められず。接種45日後、退院。H24.5 後遺症(服薬によりてんかん発作は認められていないが今後も服用が必要。記憶力低下、学習障害)	後遺症あり	接種10日後、発熱(以後、19日間の発熱持続)。	接種14日後、痙攣。接種15日後、熱性痙攣重積、入院。		感染症
19	H24.6	5歳未満	化血E025K	ADEM	接種34日後、発熱し、翌日嘔吐。その翌日、咽頭炎の疑いで入院。抗生剤を投与するも解熱せず。接種40日後、頭部MRI検査で異常所見なし。髄液検査にて細胞数上昇あり、髄膜炎・ADEMの疑い。抗生剤で解熱しないことからガンマグロブリン投与開始。その後、解熱し接種56日後、退院。その後、接種78日後、手の震え、飲み込みが悪い、夜叫ぶなどが出現。接種80日後、再入院。頭部MRIにて白質のT1T2病変あり。ADEMと診断しステロイドパルス開始。接種114日後、明らかな精神的異常なく退院。 H24.10 軽快。	軽快	接種34日後、発熱。接種36日後(入院初日)、WBC27900、CRP5.0。	接種35日後、嘔吐1回。接種36日後、入院。接種78日後、手の震え、飲み込みが悪い、夜叫ぶ。接種80日後、再入院。		発症が遅い

第8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12月13日(木)10:00~12:00  
国立感染症研究所 戸山庁舎 共用第一会議室

## わが国の 日本脳炎に関する疫学情報(その2)

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  
大日康史、菅原民枝、大石和徳



# 日本脳炎感受性調査実施都府県, 2007~2011年度

中和抗体価の測定は、各都府県の地方衛生研究所で実施されました。

年度	2007	2008	2009	2010	2011
東北	宮城県		宮城県	山形県	宮城県
	山形県	山形県			
関東		茨城県			
	東京都	東京都	東京都	東京都	東京都
中部	新潟県	新潟県	富山県	富山県	富山県
	富山県	富山県	愛知県	愛知県	愛知県
	愛知県	愛知県			
近畿	三重県	三重県	三重県	三重県	三重県
			京都府	大阪府	大阪府
	大阪府	大阪府	大阪府		
中国四国	山口県		山口県	山口県	山口県
	愛媛県	愛媛県	愛媛県	愛媛県	愛媛県
九州沖縄	熊本県	熊本県	熊本県	熊本県	熊本県
	沖縄県	沖縄県	沖縄県	沖縄県	

# 追加解析を実施した項目

- ワクチン接種回数別中和抗体保有率とその経年変化
  - ・ 全国、東日本、西日本
- 生年別のJEVに対する抗体陽性率の経年推定
- ワクチン未接種者の抗体保有率から見た自然感染率と推計患者発生数、推計後遺症発症者数、推計死亡者数
  - ・ 全国、東日本、西日本

注： 前回の委員会では東・中・西日本にわけて集計したが、東日本の調査県が2県と少なかったため、東と西の2つに分類

注： 前回の委員会では過去10年間から推計したが、より現状に近い、直近5年間の2007～2011年度調査より推計

注： 前回の委員会では、致命率を18%と仮定したが、今回は、年齢を考慮して40歳未満の致命率9%を用いて推計

# 追加解析を実施した項目

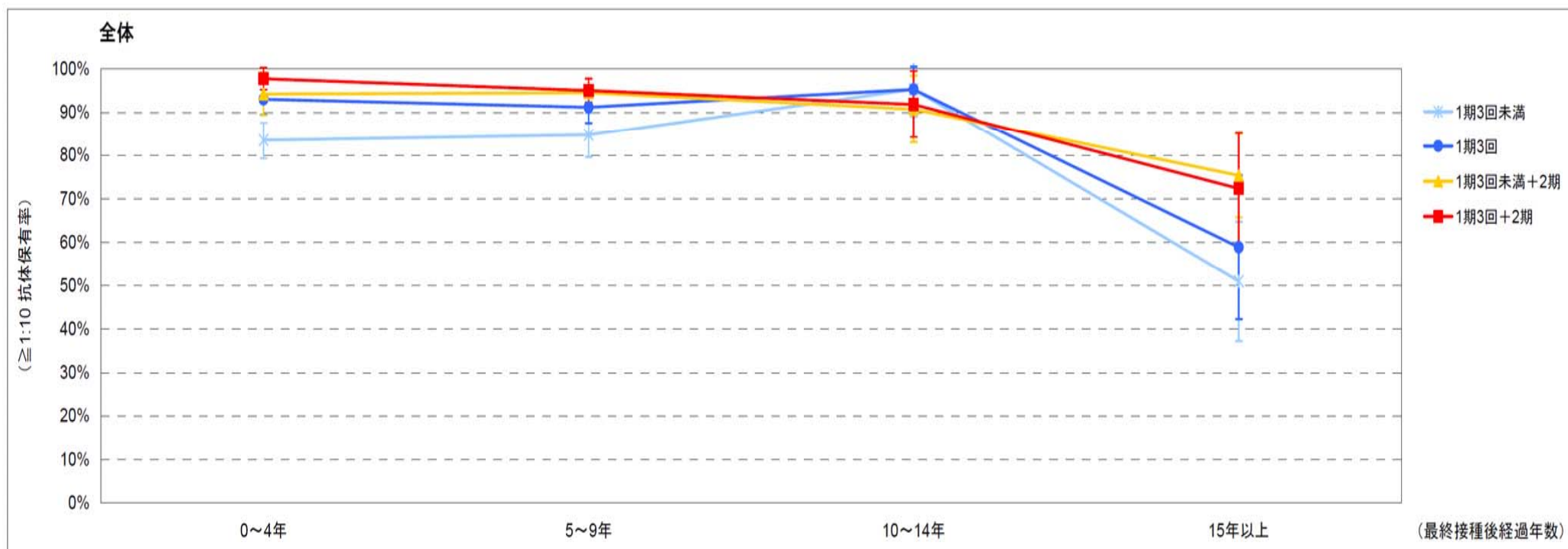
- ワクチン接種回数別中和抗体保有率とその経年変化
  - ・ 全国、東日本、西日本
- 生年別のJEVに対する抗体陽性率の経年推定
- ワクチン未接種者の抗体保有率から見た自然感染率と推計患者発生数、推計後遺症発症者数、推計死亡者数
  - ・ 全国、東日本、西日本

注： 前回の委員会では東・中・西日本にわけて集計したが、東日本の調査県が2県と少なかったため、東と西の2つに分類

注： 前回の委員会では過去10年間から推計したが、より現状に近い、直近5年間の2007～2011年度調査より推計

注： 前回の委員会では、致命率を18%と仮定したが、今回は、年齢を考慮して40歳未満の致命率9%を用いて推計

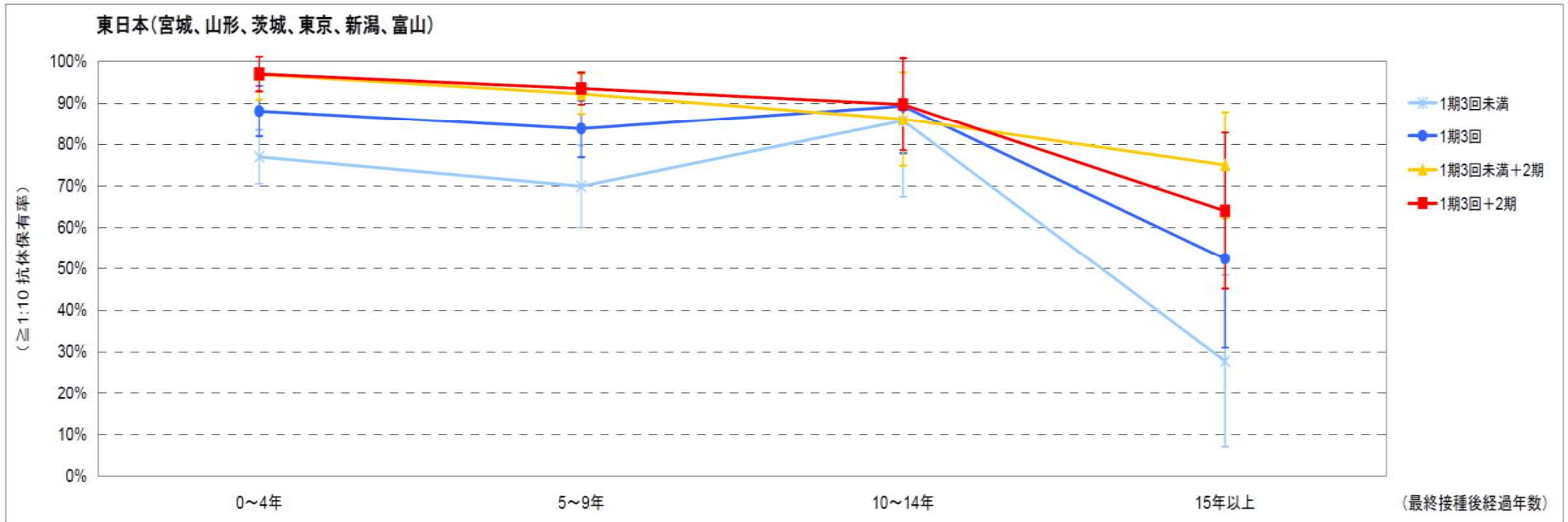
## 日本脳炎ワクチン接種回数別・接種後経過年数別の抗体保有状況(中和抗体価1:10以上) - 2007~2011年度日本脳炎感受性調査より -



全体	1期 3回未満				1期 3回				1期 3回未満+2期				1期 3回+2期							
	対象者数	抗体保有者数 (≥1:10)	抗体保有率 (≥1:10)	95%CI	対象者の年齢 (平均)	対象者数	抗体保有者数 (≥1:10)	抗体保有率 (≥1:10)	95%CI	対象者の年齢 (平均)	対象者数	抗体保有者数 (≥1:10)	抗体保有率 (≥1:10)	95%CI	対象者の年齢 (平均)	対象者数	抗体保有者数 (≥1:10)	抗体保有率 (≥1:10)	95%CI	対象者の年齢 (平均)
0~4年	302	252	83.4%	79.3 - 87.6%	0~19歳 (6歳)	201	187	93.0%	89.5 - 96.6%	3~13歳 (7歳)	87	82	94.3%	89.4 - 99.1%	1~19歳 (13歳)	134	131	97.8%	95.3 - 100.3%	9~35歳 (13歳)
5~9年	190	161	84.7%	79.6 - 89.9%	7~34歳 (11歳)	227	207	91.2%	87.5 - 94.9%	8~16歳 (11歳)	201	190	94.5%	91.4 - 97.7%	6~39歳 (15歳)	242	230	95.0%	92.3 - 97.8%	12~25歳 (17歳)
10~14年	43	41	95.3%	89.1 - 101.6%	12~30歳 (17歳)	64	61	95.3%	90.1 - 100.5%	12~24歳 (16歳)	54	49	90.7%	83.0 - 98.5%	14~43歳 (19歳)	49	45	91.8%	84.2 - 99.5%	15~29歳 (23歳)
15年以上	51	26	51.0%	37.3 - 64.7%	16~50歳 (29歳)	34	20	58.8%	42.3 - 75.4%	20~55歳 (31歳)	77	58	75.3%	65.7 - 85.0%	17~59歳 (33歳)	47	34	72.3%	59.6 - 85.1%	20~53歳 (32歳)
15年以上詳細 <sup>※</sup>	範囲: 15~46年 / 平均値: 24年 / 中央値: 24年				範囲: 15~50年 / 平均値: 26年 / 中央値: 25年				範囲: 15~50年 / 平均値: 25年 / 中央値: 22年				範囲: 15~46年 / 平均値: 23年 / 中央値: 21年							

※接種後経過年数が15年以上の群において、経過年数の分布に1期3回vs1期3回+2期(p=0.02)のみ有意差あり/Wilcoxon順位和検定  
 ※2期には一部、3期を受けた者が含まれる

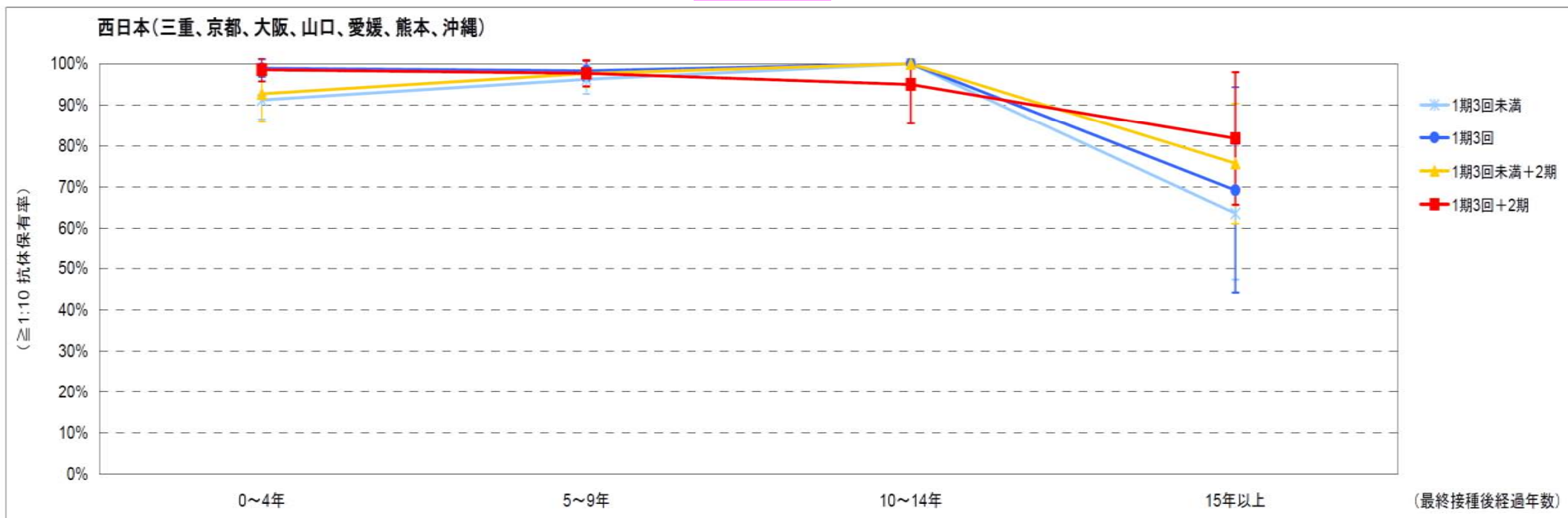
## 東日本



東日本	1期 3回未満					1期 3回					1期 3回未満+2期					1期 3回+2期				
	対象者数	抗体保有者数 (≥1:10)	抗体保有率 (≥1:10)	95%CI	対象者の年齢 (平均)	対象者数	抗体保有者数 (≥1:10)	抗体保有率 (≥1:10)	95%CI	対象者の年齢 (平均)	対象者数	抗体保有者数 (≥1:10)	抗体保有率 (≥1:10)	95%CI	対象者の年齢 (平均)	対象者数	抗体保有者数 (≥1:10)	抗体保有率 (≥1:10)	95%CI	対象者の年齢 (平均)
0~4年	165	127	77.0%	70.5 - 83.4%	1~13歳 (5歳)	109	96	88.1%	82.0 - 94.2%	3~13歳 (7歳)	32	31	96.9%	90.8 - 102.9%	4~19歳 (12歳)	66	64	97.0%	92.8 - 101.1%	9~19歳 (13歳)
5~9年	83	58	69.9%	60.0 - 79.7%	7~30歳 (11歳)	111	93	83.8%	76.9 - 90.6%	9~16歳 (12歳)	116	107	92.2%	87.4 - 97.1%	9~39歳 (15歳)	155	145	93.5%	89.7 - 97.4%	13~25歳 (18歳)
10~14年	14	12	85.7%	67.4 - 104.0%	13~18歳 (16歳)	28	25	89.3%	77.8 - 100.7%	12~19歳 (16歳)	36	31	86.1%	74.8 - 97.4%	14~27歳 (18歳)	29	26	89.7%	78.6 - 100.7%	18~29歳 (23歳)
15年以上	18	5	27.8%	7.1 - 48.5%	19~42歳 (31歳)	21	11	52.4%	31.0 - 73.7%	20~55歳 (31歳)	44	33	75.0%	62.2 - 87.8%	17~59歳 (31歳)	25	16	64.0%	45.2 - 82.8%	20~53歳 (33歳)
15年以上詳細	範囲: 15~41年 / 平均値: 26年 / 中央値: 26年					範囲: 15~50年 / 平均値: 26年 / 中央値: 24年					範囲: 15~48年 / 平均値: 24年 / 中央値: 21年					範囲: 15~46年 / 平均値: 25年 / 中央値: 23年				

※接種後経過年数が15年以上の群において、経過年数の分布に接種歴による差はみられなかった  
 ※2期には一部、3期を受けた者が含まれる

西日本



西日本	1期3回未満					1期3回					1期3回未満+2期					1期3回+2期				
	接種後経過年数	対象者数	抗体保有者数 (≧1:10)	抗体保有率 (≧1:10)	95%CI	対象者の年齢 (平均)	対象者数	抗体保有者数 (≧1:10)	抗体保有率 (≧1:10)	95%CI	対象者の年齢 (平均)	対象者数	抗体保有者数 (≧1:10)	抗体保有率 (≧1:10)	95%CI	対象者の年齢 (平均)	対象者数	抗体保有者数 (≧1:10)	抗体保有率 (≧1:10)	95%CI
0~4年	137	125	91.2%	86.5 - 96.0%	0~19歳 (6歳)	92	91	98.9%	96.8 - 101.0%	4~11歳 (7歳)	55	51	92.7%	85.9 - 99.6%	1~19歳 (13歳)	68	67	98.5%	95.7 - 101.4%	10~35歳 (13歳)
5~9年	107	103	96.3%	92.7 - 99.9%	7~34歳 (11歳)	116	114	98.3%	95.9 - 100.6%	8~15歳 (11歳)	85	83	97.6%	94.4 - 100.9%	6~23歳 (16歳)	87	85	97.7%	94.6 - 100.9%	12~24歳 (17歳)
10~14年	29	29	100.0%	—	12~30歳 (17歳)	36	36	100.0%	—	14~24歳 (16歳)	18	18	100.0%	—	14~43歳 (21歳)	20	19	95.0%	85.4 - 104.6%	15~28歳 (22歳)
15年以上	33	21	63.6%	47.2 - 80.0%	16~50歳 (29歳)	13	9	69.2%	44.1 - 94.3%	27~47歳 (31歳)	33	25	75.8%	61.1 - 90.4%	19~56歳 (35歳)	22	18	81.8%	65.7 - 97.9%	21~42歳 (30歳)
15年以上詳細	範囲:15~46年 / 平均値:24年 / 中央値:22年					範囲:22~42年 / 平均値:26年 / 中央値:25年					範囲:15~50年 / 平均値:27年 / 中央値:26年					範囲:15~35年 / 平均値:22年 / 中央値:20年				

※接種後経過年数が15年以上の群において、経過年数の分布に1期3回vs1期3回+2期(p=0.02)と1期3回未満+2期vs1期3回+2期(p=0.04)のみ有意差あり/Wilcoxon順位和検定  
 ※2期には一部、3期を受けた者が含まれる

# 追加解析を実施した項目

- ワクチン接種回数別中和抗体保有率とその経年変化
  - ・ 全国、東日本、西日本
- 生年別のJEVに対する抗体陽性率の経年推定
- ワクチン未接種者の抗体保有率から見た自然感染率と推計患者発生数、推計後遺症発症者数、推計死亡者数
  - ・ 全国、東日本、西日本

注： 前回の委員会では東・中・西日本にわけて集計したが、東日本の調査県が2県と少なかったため、東と西の2つに分類

注： 前回の委員会では過去10年間から推計したが、より現状に近い、直近5年間の2007～2011年度調査より推計

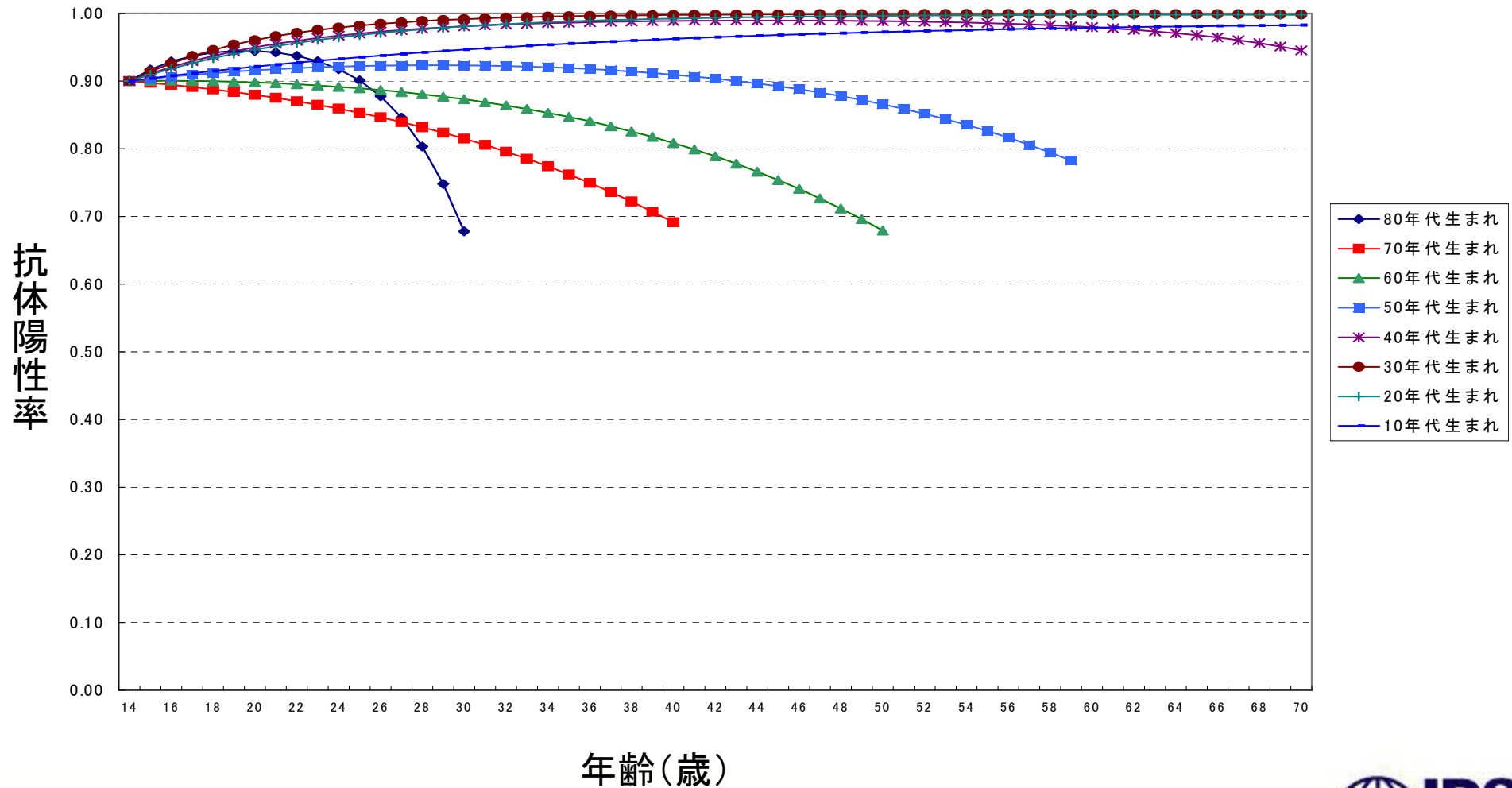
注： 前回の委員会では、致命率を18%と仮定したが、今回は、年齢を考慮して40歳未満の致命率9%を用いて推計

# 生年別のJEVに対する 抗体陽性率の経年推定

- **目的**: 各生年群で、14歳から70歳までの抗体陽性率の経年変化を推定する。
- **対象**: 1972年度以降の感染症(伝染病)流行予測調査事業報告から、14歳以上を対象とする。
- **抗体陽性基準**(調査年度によって下記のいずれか)
  - 抗体価1:12以上あるいは抗体価1:10以上
- **推定方法**: 抗体陽性に対する多変量解析(Probit推定)
  - 説明変数: 性別、都道府県、生年(10歳刻み)、年齢
  - 14歳時点での抗体陽性率を全年齢群で0.9と仮定



# 生年別のJEVに対する 抗体陽性率の経年推定



# 追加解析を実施した項目

- ワクチン接種回数別中和抗体保有率とその経年変化
  - ・ 全国、東日本、西日本
- 生年別のJEVに対する抗体陽性率の経年推定
- ワクチン未接種者の抗体保有率から見た自然感染率と推計患者発生数、推計後遺症発症者数、推計死亡者数
  - ・ 全国、東日本、西日本

注： 前回の委員会では東・中・西日本にわけて集計したが、東日本の調査県が2県と少なかったため、東と西の2つに分類

注： 前回の委員会では過去10年間から推計したが、より現状に近い、直近5年間の2007～2011年度調査より推計

注： 前回の委員会では、致命率を18%と仮定したが、今回は、年齢を考慮して40歳未満の致命率9%を用いて推計

# 日本脳炎の後遺症

Textbook of Pediatric Infectious Diseases. Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, and Kaplan SL

- 麻痺
- 脱力
- 筋緊張の異常
- けいれん
- 運動失調
- 錐体外路運動障害
- 脳波異常

感染症の話: 国立感染症研究所ウイルス第一部 高崎智彦

[http://idsc.nih.go.jp/idwr/kansen/k02\\_g1/k02\\_01/k02\\_01.html](http://idsc.nih.go.jp/idwr/kansen/k02_g1/k02_01/k02_01.html)

- パーキンソン病様症状
- 痙攣
- 麻痺
- 精神発達遅滞
- 精神障害など

Prog Neurobiol. 2010 ;91(2):108-20.

Overview: Japanese encephalitis.

- Encephalitis manifests with altered sensorium, seizures and focal neurological deficit.
- Acute flaccid paralysis may occur due to anterior horn cell involvement.
- A wide variety of movement disorders especially transient Parkinsonian features and dystonia (limb, axial, orofacial) are reported in 20-60% patients.

日本脳炎ワクチン未接種者(1~12歳)における抗体保有状況・推定発症者数・推定死亡者数 - 2007~2011年度日本脳炎感受性調査より-

全体

年齢	対象者数 (接種歴不明の者を除く)	未接種者数	未接種率	未接種者における			各年齢人口 (2010年国勢調査)	未接種者における			各年齢人口における		
				抗体保有者数 (≥1:10)	抗体保有率 (≥1:10)	年間自然感染率		推定発症者数 (発症率0.1%)	推定後遺症発症者数 (後遺症率44%)	推定死亡者数 (致命率9%)	推定発症者数 (発症率0.1%)	推定後遺症発症者数 (後遺症率44%)	推定死亡者数 (致命率9%)
		未接種者数 / 対象者数		抗体保有者数 / 未接種者数	抗体保有率 / 平均生存年数 ※生存年数 = 年齢+0.5年		各年齢人口 × 未接種率 × 年間自然感染率 × 発症率	推定発症者数 × 後遺症率	推定発症者数 × 致命率	各年齢人口 × 年間自然感染率 × 発症率	推定発症者数 × 後遺症率	推定発症者数 × 致命率	
1	565	555	98.2%	18	3.2%	2.2%	1,006,292	21	9	2	22	10	2
2	398	385	96.7%	9	2.3%	0.9%	1,033,715	9	4	1	10	4	1
3	381	274	71.9%	7	2.6%	0.7%	1,028,432	5	2	0	8	4	1
4	273	182	66.7%	7	3.8%	0.9%	1,020,818	6	3	1	9	4	1
5	263	155	58.9%	7	4.5%	0.8%	1,017,659	5	2	0	8	4	1
6	208	75	36.1%	3	4.0%	0.6%	1,055,442	2	1	0	6	3	1
7	202	63	31.2%	4	6.3%	0.8%	1,073,364	3	1	0	9	4	1
8	255	67	26.3%	6	9.0%	1.1%	1,102,139	3	1	0	12	5	1
9	287	42	14.6%	6	14.3%	1.5%	1,117,877	2	1	0	17	7	2
10	180	24	13.3%	0	0.0%	0.0%	1,129,750	0	0	0	0	0	0
11	252	39	15.5%	6	15.4%	1.3%	1,130,154	2	1	0	15	7	1
12	369	35	9.5%	5	14.3%	1.1%	1,147,728	1	0	0	13	6	1
合計	3,633	1,896	52.2%	78	4.1%	1.0%	12,863,370	59	26	4	129	57	13

注: 推定発症者数、推定後遺症発症者数、推定死亡数はそれぞれ四捨五入しているため、合計は東日本と西日本の合計にはなっていない。

※1 年間自然感染率:

平成21年度総括・分担研究報告書[厚生労働科学研究(新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業)「我が国における日本脳炎の現状と今後の予防戦略に関する研究(研究代表者 高崎智彦)」]

※2 発症率: 高崎智彦, 日本脳炎. 国立感染症研究所HP (<http://www.nih.go.jp/niid/ja/diseases/na/je/392-encyclopedia/449-je-intro.html>)

※3 後遺症率: Arai S et al, Japanese encephalitis: surveillance and elimination effort in Japan from 1982 to 2004. JJID, 61:333-338, 2008

※4 致命率: Arai S et al, Japanese encephalitis: surveillance and elimination effort in Japan from 1982 to 2004. JJID, 61:333-338, 2008

日本脳炎ワクチン未接種者(1~12歳)における抗体保有状況・推定発症者数・推定死亡者数 —2007~2011年度日本脳炎感受性調査より—

東日本(東北地方、関東地方、中部地方) / 抗体保有状況調査実施地域: 宮城、山形、茨城、東京、新潟、富山

年齢	対象者数 (接種歴不明の者を除く)	未接種者数	未接種率	未接種者における			各年齢人口 (2010年国勢調査)	未接種者における			各年齢人口における		
				抗体保有者数 (≥1:10)	抗体保有率 (≥1:10)	年間自然感染率		推定発症者数 (発症率 0.1%)	推定後遺症 発症者数 (後遺症率 44%)	推定死亡者数 (致命率9%)	推定発症者数 (発症率 0.1%)	推定後遺症 発症者数 (後遺症率 44%)	推定死亡者数 (致命率9%)
		未接種者数 / 対象者数		抗体保有者数 / 未接種者数	抗体保有率 / 平均生存年数 ※生存年数 = 年齢+0.5年			各年齢人口 × 未接種率 × 年間自然感 染率 × 発症率	推定発症者数 × 後遺症率	推定発症者数 × 致命率	各年齢人口 × 年間自然感 染率 × 発症率	推定発症者数 × 後遺症率	推定発症者数 × 致命率
1	259	256	98.8%	0	0.0%	0.0%	598,944	0	0	0	0	0	0
2	189	187	98.9%	0	0.0%	0.0%	614,537	0	0	0	0	0	0
3	208	165	79.3%	1	0.6%	0.2%	610,856	1	0	0	1	0	0
4	167	129	77.2%	2	1.6%	0.3%	606,326	2	1	0	2	1	0
5	156	118	75.6%	1	0.8%	0.2%	604,435	1	0	0	1	0	0
6	97	41	42.3%	1	2.4%	0.4%	627,639	1	0	0	2	1	0
7	104	35	33.7%	1	2.9%	0.4%	635,799	1	0	0	2	1	0
8	86	21	24.4%	0	0.0%	0.0%	652,594	0	0	0	0	0	0
9	103	12	11.7%	1	8.3%	0.9%	659,238	1	0	0	6	3	1
10	84	14	16.7%	0	0.0%	0.0%	668,050	0	0	0	0	0	0
11	90	14	15.6%	2	14.3%	1.2%	665,353	1	0	0	8	4	1
12	198	7	3.5%	1	14.3%	1.1%	675,050	0	0	0	8	4	1
合計	1,741	999	57.4%	10	1.0%	0.3%	7,618,821	8	4	0	30	13	3

※1 年間自然感染率:

平成21年度総括・分担研究報告書[厚生労働科学研究(新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業)「我が国における日本脳炎の現状と今後の予防戦略に関する研究(研究代表者 高崎智彦)」]

※2 発症率: 高崎智彦, 日本脳炎. 国立感染症研究所HP (<http://www.nih.go.jp/niid/ja/diseases/na/je/392-encyclopedia/449-je-intro.html>)

※3 後遺症率: Arai S et al, Japanese encephalitis: surveillance and elimination effort in Japan from 1982 to 2004. JJID, 61:333-338, 2008

※4 致命率: Arai S et al, Japanese encephalitis: surveillance and elimination effort in Japan from 1982 to 2004. JJID, 61:333-338, 2008

日本脳炎ワクチン未接種者(1~12歳)における抗体保有状況・推定発症者数・推定死亡者数 - 2007~2011年度日本脳炎感受性調査より -

西日本(近畿地方、中国地方、四国地方、九州地方) / 抗体保有状況調査実施地域: 三重、京都、大阪、山口、愛媛、熊本、沖縄

年齢	対象者数 (接種歴不明の者を除く)	未接種者数	未接種率	未接種者における			各年齢人口 (2010年国勢調査)	未接種者における			各年齢人口における		
				抗体保有者数 (≥1:10)	抗体保有率 (≥1:10)	年間自然感染率		推定発症者数 (発症率0.1%)	推定後遺症 発症者数 (後遺症率44%)	推定死亡者数 (致命率9%)	推定発症者数 (発症率0.1%)	推定後遺症 発症者数 (後遺症率44%)	推定死亡者数 (致命率9%)
			未接種者数 / 対象者数		抗体保有者数 / 未接種者数	抗体保有率 / 平均生存年数 ※生存年数 = 年齢+0.5年		各年齢人口 x 未接種率 x 年間自然感 染率 x 発症率	推定発症者数 x 後遺症率	推定発症者数 x 致命率	各年齢人口 x 年間自然感 染率 x 発症率	推定発症者数 x 後遺症率	推定発症者数 x 致命率
1	306	299	97.7%	18	6.0%	4.0%	407,348	16	7	1	16	7	1
2	209	198	94.7%	9	4.5%	1.8%	419,178	7	3	1	8	4	1
3	173	109	63.0%	6	5.5%	1.6%	417,576	4	2	0	7	3	1
4	106	53	50.0%	5	9.4%	2.1%	414,492	4	2	0	9	4	1
5	107	37	34.6%	6	16.2%	2.9%	413,224	4	2	0	12	5	1
6	111	34	30.6%	2	5.9%	0.9%	427,803	1	0	0	4	2	0
7	98	28	28.6%	3	10.7%	1.4%	437,565	2	1	0	6	3	1
8	169	46	27.2%	6	13.0%	1.5%	449,545	2	1	0	7	3	1
9	184	30	16.3%	5	16.7%	1.8%	458,639	1	0	0	8	4	1
10	96	10	10.4%	0	0.0%	0.0%	461,700	0	0	0	0	0	0
11	162	25	15.4%	4	16.0%	1.4%	464,801	1	0	0	6	3	1
12	171	28	16.4%	4	14.3%	1.1%	472,678	1	0	0	5	2	0
合計	1,892	897	47.4%	68	7.6%	1.9%	5,244,549	43	19	2	88	39	9

※1 年間自然感染率:

平成21年度総括・分担研究報告書[厚生労働科学研究(新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業)「我が国における日本脳炎の現状と今後の予防戦略に関する研究(研究代表者 高崎智彦)」]

※2 発症率: 高崎智彦, 日本脳炎. 国立感染症研究所HP (<http://www.niid.go.jp/niid/ja/diseases/na/je/392-encyclopedia/449-je-intro.html>)

※3 後遺症率: Arai S et al, Japanese encephalitis: surveillance and elimination effort in Japan from 1982 to 2004. JJID, 61:333-338, 2008

※4 致命率: Arai S et al, Japanese encephalitis: surveillance and elimination effort in Japan from 1982 to 2004. JJID, 61:333-338, 2008

# 結果1

- ・ 最終ワクチン接種から15年以上経過すると、1:10以上の中和抗体陽性率は減少した。
  - 1期3回未満： 51.0% (95%CI:37.3–64.7)
  - 1期3回： 58.8% (95%CI:42.3–75.4)
  - 1期3回未満+2期：75.3% (95%CI:65.7–85.0)
  - 1期3回+2期： 72.3% (95%CI:59.6–85.1)
- ・ 最終ワクチン接種からの経年変化をみると、自然感染率が低い東日本の方が西日本より減少幅が大きかった。

## 結果2

- ・ 生年別に抗体陽性率の経年変化を推計すると、
  - 1950年代以降に生まれた者では抗体陽性率は経年とともに減少した
  - その傾向は若いほど顕著であった
  - 1980年代生まれは特に顕著であった
  - 1940年代以前に生まれた者では、ほとんど経年変化が認められなかった



## 結果3

- 2007～2011年度の感染症流行予測調査から、1～12歳で日本脳炎ワクチン未接種者の内、1:10以上の抗体保有者を自然感染者と仮定すると、

### 自然感染率は、

- 東日本で1.0% (年間自然感染率0.3%)
- 西日本で7.6% (年間自然感染率1.9%)
- 全国平均4.1% (年間自然感染率1.0%) であり、

### 地域差が認められた。

制限: 都市部と郊外では自然感染率が異なるというKonishiらの国内データがあるが、今回はこれらについては考慮できていない。

## 結果4

- ・ 2007～2011年度の感染症流行予測調査から、1～12歳で日本脳炎ワクチン未接種者の内、1:10以上の抗体保有者を自然感染者と仮定し、高崎らの報告から発症率を0.1%とすると、
  - **ワクチン未接種者**における年間推定発症者は、
    - ・ 東日本では8人、西日本では43人、全国では59人であった。
  - **全員がワクチンを接種しなかった場合**の1～12歳での年間推定発症者は、
    - ・ 東日本では30人、西日本では88人、全国では129人であった。

注：年齢毎に推計値を四捨五入しているため、全国の合計は東日本と西日本の合計になっていない。

制限：都市部と郊外では自然感染率が異なるというKonishiらの国内データがあるが、今回はこれらについては考慮できていない。

## 結果5

- ・ 2007～2011年度の感染症流行予測調査から、1～12歳で日本脳炎ワクチン未接種者の内、1:10以上の抗体保有者を自然感染者と仮定し、高崎らの報告から発症率を0.1%とし、Araiらの報告から後遺症率を44%とすると、
  - **ワクチン未接種者**における年間推定後遺症発症者は、
    - ・ 東日本では4人、西日本では19人、全国では26人であった。
  - **全員がワクチンを接種しなかった場合**の1～12歳での年間推定後遺症発症者は、
    - ・ 東日本では13人、西日本では39人、全国では57人であった。

注：年齢毎に推計値を四捨五入しているため、全国の合計は東日本と西日本の合計になっていない。

制限：都市部と郊外では自然感染率が異なるというKonishiらの国内データがあるが、今回はこれらについては考慮できていない。

## 結果6

- ・ 2007～2011年度の感染症流行予測調査から、1～12歳で日本脳炎ワクチン未接種者の内、1:10以上の抗体保有者を自然感染者と仮定し、高崎らの報告から発症率を0.1%とし、Araiらの報告から40歳未満の発症者の致命率を9%とすると（全年齢で見ると、致命率は18%）、
- ・ **ワクチン未接種者**における年間推定死亡者数は、
  - － 東日本では0人、西日本では2人、全国では4人であった。
- ・ **全員がワクチンを接種しなかった場合**の1～12歳での年間推定死亡者数は、
  - － 東日本では3人、西日本では9人、全国では13人であった。

注：年齢毎に推計値を四捨五入しているため、全国の合計は東日本と西日本の合計になっていない。

制限： 都市部と郊外では自然感染率が異なるというKonishi らの国内データがあるが、今回はこれらについては考慮できていない。

# 参考資料

## 2000-2011年度の調査で 自然感染率を推計した場合

日本脳炎ワクチン未接種者(1~12歳)における抗体保有状況・推定発症者数・推定死亡者数 - 2000, 2004, 2006~2011年度日本脳炎感受性調査より-

東日本(東北地方、関東地方、中部地方) / 抗体保有状況調査実施地域: 宮城、山形、茨城、群馬、東京、新潟、富山

年齢	対象者数 (接種歴不明の者を除く)	未接種者数	未接種率	未接種者における			各年齢人口 (2010年国勢調査)	未接種者における			各年齢人口における		
				抗体保有者数 (≥1:10)	抗体保有率 (≥1:10)	年間自然感染率		推定発症者数 (発症率0.1%)	推定後遺症 発症者数 (後遺症率44%)	推定死亡者数 (致命率9%)	推定発症者数 (発症率0.1%)	推定後遺症 発症者数 (後遺症率44%)	推定死亡者数 (致命率9%)
			未接種者数 / 対象者数	抗体保有者数 / 未接種者数	抗体保有率 / 平均生存年数 ※生存年数 = 年齢+0.5年		各年齢人口 x 未接種率 x 年間自然感染率 x 発症率	推定発症者数 x 後遺症率	推定発症者数 x 致命率	各年齢人口 x 年間自然感染率 x 発症率	推定発症者数 x 後遺症率	推定発症者数 x 致命率	
1	341	338	99.1%	1	0.3%	0.2%	598,944	1	0	0	1	0	0
2	274	269	98.2%	11	4.1%	1.6%	614,537	10	4	1	10	4	1
3	282	213	75.5%	7	3.3%	0.9%	610,856	4	2	0	6	3	1
4	252	154	61.1%	6	3.9%	0.9%	606,326	3	1	0	5	2	0
5	226	129	57.1%	8	6.2%	1.1%	604,435	4	2	0	7	3	1
6	152	46	30.3%	3	6.5%	1.0%	627,639	2	1	0	6	3	1
7	156	40	25.6%	5	12.5%	1.7%	635,799	3	1	0	11	5	1
8	130	30	23.1%	5	16.7%	2.0%	652,594	3	1	0	13	6	1
9	170	28	16.5%	7	25.0%	2.6%	659,238	3	1	0	17	7	2
10	110	19	17.3%	4	21.1%	2.0%	668,050	2	1	0	13	6	1
11	139	18	12.9%	4	22.2%	1.9%	665,353	2	1	0	13	6	1
12	240	11	4.6%	3	27.3%	2.2%	675,050	1	0	0	15	7	1
合計	2,472	1,295	52.4%	64	4.9%	1.3%	7,618,821	38	17	1	117	51	11

※1 年間自然感染率:

平成21年度総括・分担研究報告書[厚生労働科学研究(新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業)「我が国における日本脳炎の現状と今後の予防戦略に関する研究(研究代表者 高崎智彦)」]

※2 発症率: 高崎智彦, 日本脳炎. 国立感染症研究所HP (<http://www.nih.go.jp/niid/ja/diseases/na/je/392-encyclopedia/449-je-intro.html>)

※3 後遺症率: Arai S et al, Japanese encephalitis: surveillance and elimination effort in Japan from 1982 to 2004. JJID, 61:333-338, 2008

※4 致命率: Arai S et al, Japanese encephalitis: surveillance and elimination effort in Japan from 1982 to 2004. JJID, 61:333-338, 2008

日本脳炎ワクチン未接種者(1~12歳)における抗体保有状況・推定発症者数・推定死亡者数 - 2000, 2004, 2006~2011年度日本脳炎感受性調査より-

西日本(近畿地方、中国地方、四国地方、九州地方) / 抗体保有状況調査実施地域: 三重、京都、大阪、島根、山口、香川、愛媛、高知、佐賀、熊本、沖縄

年齢	対象者数 (接種歴不明の者を除く)	未接種者数	未接種率	未接種者における			各年齢人口 (2010年国勢調査)	未接種者における			各年齢人口における		
				抗体保有者数 (≥1:10)	抗体保有率 (≥1:10)	年間自然感染率		推定発症者数 (発症率0.1%)	推定後遺症 発症者数 (後遺症率44%)	推定死亡者数 (致命率9%)	推定発症者数 (発症率0.1%)	推定後遺症 発症者数 (後遺症率44%)	推定死亡者数 (致命率9%)
		未接種者数 / 対象者数		抗体保有者数 / 未接種者数	抗体保有率 / 平均生存年数 ※生存年数 = 年齢+0.5年			各年齢人口 x 未接種率 x 年間自然感染率 x 発症率	推定発症者数 x 後遺症率	推定発症者数 x 致命率	各年齢人口 x 年間自然感染率 x 発症率	推定発症者数 x 後遺症率	推定発症者数 x 致命率
1	356	349	98.0%	24	6.9%	4.6%	407,348	18	8	2	19	8	2
2	236	224	94.9%	14	6.3%	2.5%	419,178	10	4	1	10	4	1
3	208	134	64.4%	10	7.5%	2.1%	417,576	6	3	1	9	4	1
4	125	58	46.4%	5	8.6%	1.9%	414,492	4	2	0	8	4	1
5	139	47	33.8%	8	17.0%	3.1%	413,224	4	2	0	13	6	1
6	171	47	27.5%	6	12.8%	2.0%	427,803	2	1	0	8	4	1
7	122	37	30.3%	5	13.5%	1.8%	437,565	2	1	0	8	4	1
8	191	50	26.2%	8	16.0%	1.9%	449,545	2	1	0	8	4	1
9	198	32	16.2%	6	18.8%	2.0%	458,639	1	0	0	9	4	1
10	131	13	9.9%	1	7.7%	0.7%	461,700	0	0	0	3	1	0
11	185	32	17.3%	6	18.8%	1.6%	464,801	1	0	0	8	4	1
12	194	35	18.0%	9	25.7%	2.1%	472,678	2	1	0	10	4	1
合計	2,256	1,058	46.9%	102	9.6%	2.4%	5,244,549	52	23	4	113	50	12

※1 年間自然感染率:

平成21年度総括・分担研究報告書[厚生労働科学研究(新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業)「我が国における日本脳炎の現状と今後の予防戦略に関する研究(研究代表者 高崎智彦)」]

※2 発症率: 高崎智彦, 日本脳炎. 国立感染症研究所HP (<http://www.nih.go.jp/niid/ja/diseases/na/je/392-encyclopedia/449-je-intro.html>)

※3 後遺症率: Arai S et al, Japanese encephalitis: surveillance and elimination effort in Japan from 1982 to 2004. JJID, 61:333-338, 2008

※4 致命率: Arai S et al, Japanese encephalitis: surveillance and elimination effort in Japan from 1982 to 2004. JJID, 61:333-338, 2008

日本脳炎ワクチン未接種者(1~12歳)における抗体保有状況・推定発症者数・推定死亡者数 - 2000, 2004, 2006~2011年度日本脳炎感受性調査より -

全体

年齢	対象者数 (接種歴不明の者を除く)	未接種者数	未接種率	未接種者における			各年齢人口 (2010年国勢調査)	未接種者における			各年齢人口における		
				抗体保有者数 (≥1:10)	抗体保有率 (≥1:10)	年間自然感染率		推定発症者数 (発症率0.1%)	推定後遺症 発症者数 (後遺症率44%)	推定死亡者数 (致命率9%)	推定発症者数 (発症率0.1%)	推定後遺症 発症者数 (後遺症率44%)	推定死亡者数 (致命率9%)
			未接種者数 / 対象者数	抗体保有者数 / 未接種者数	抗体保有率 / 平均生存年数 ※生存年数 = 年齢+0.5年		各年齢人口 x 未接種率 x 年間自然感染率 x 発症率	推定発症者数 x 後遺症率	推定発症者数 x 致命率	各年齢人口 x 年間自然感染率 x 発症率	推定発症者数 x 後遺症率	推定発症者数 x 致命率	
1	697	687	98.6%	25	3.6%	2.4%	1,006,292	24	11	2	24	11	2
2	510	493	96.7%	25	5.1%	2.0%	1,033,715	20	9	2	21	9	2
3	490	347	70.8%	17	4.9%	1.4%	1,028,432	10	4	1	14	6	1
4	377	212	56.2%	11	5.2%	1.2%	1,020,818	7	3	1	12	5	1
5	365	176	48.2%	16	9.1%	1.7%	1,017,659	8	4	1	17	7	2
6	323	93	28.8%	9	9.7%	1.5%	1,055,442	5	2	0	16	7	1
7	278	77	27.7%	10	13.0%	1.7%	1,073,364	5	2	0	19	8	2
8	321	80	24.9%	13	16.3%	1.9%	1,102,139	5	2	0	21	9	2
9	368	60	16.3%	13	21.7%	2.3%	1,117,877	4	2	0	25	11	2
10	241	32	13.3%	5	15.6%	1.5%	1,129,750	2	1	0	17	7	2
11	324	50	15.4%	10	20.0%	1.7%	1,130,154	3	1	0	20	9	2
12	434	46	10.6%	12	26.1%	2.1%	1,147,728	3	1	0	24	11	2
合計	4,728	2,353	49.8%	166	7.1%	1.8%	12,863,370	96	42	7	230	101	21

注: 推定発症者数、推定後遺症発症者数、推定死亡者数はそれぞれ四捨五入しているため、合計は東日本と西日本の合計にはなっていない。

※1 年間自然感染率:

平成21年度総括・分担研究報告書[厚生労働科学研究(新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業)「我が国における日本脳炎の現状と今後の予防戦略に関する研究(研究代表者 高崎智彦)」]

※2 発症率: 高崎智彦, 日本脳炎. 国立感染症研究所HP (<http://www.nih.go.jp/niid/ja/diseases/na/je/392-encyclopedia/449-je-intro.html>)

※3 後遺症率: Arai S et al, Japanese encephalitis: surveillance and elimination effort in Japan from 1982 to 2004. JJID, 61:333-338, 2008



# 日本脳炎ワクチン接種後に報告された ADEMへの対応について

# 議題

1. 日本脳炎ワクチン接種後ADEMの発生について
2. 重篤な副反応報告への対応について

# 1. 日本脳炎ワクチン接種後ADEM の発生について

# 日本脳炎予防接種に関する本年度の経緯

- 現在使用されている乾燥細胞培養日本脳炎ワクチンは、平成21年6月から定期接種に導入されており、平成23年度まで接種後の死亡は報告されていなかった。
- 本年度、初めて2例の死亡症例が報告されたことを受けて、10月31日(水)に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が開催され、ワクチンの安全性及び今後の定期接種の取扱いについて、検討が行われた。
- 同小委員会では、死亡例に加え急性散在性脳脊髄炎(ADEM)を含む副反応の報告状況についても検討が行われ、
  - ① 日本脳炎ウイルスは現在でも脅威であること
  - ② 副反応報告に紛れ込み事例が含まれている可能性があること
  - ③ ADEMの報告頻度が国際的に報告されている頻度と比較して異常とは言えないことから直ちに接種を中止する必要はない、との結論を得た。
- 一方、今後の課題として、ADEMをはじめとする副反応報告の集積についてどの様に評価・検討を行っていくのか対応を整理する必要がある、とされた。

# 日本脳炎予防接種とADEMに関するこれまでの経緯

年度	ADEM 報告数	事項
1976(昭和51年)		予防接種法及び結核予防法の一部を改正する法律 一部施行 — 日本脳炎を対象疾病に追加(一般的な臨時接種)
1994(平成6年)		予防接種法及び結核予防法の一部を改正する法律 一部施行 — 一般的な臨時接種を廃止し、日本脳炎を定期接種化
1997(平成9年)	3	日本脳炎ワクチンの副反応として、初めてADEMが報告される
1998(平成10年)	4	
1999(平成11年)	4	
2000(平成12年)	1	
2001(平成13年)	0	
2002(平成14年)	0	
2003(平成15年)	6	
2004(平成16年)	2	
2005(平成17年)	1	疾病・障害認定審査会において、因果関係を肯定する論拠がある旨の答申が出された
		「定期の予防接種における日本脳炎ワクチン接種の積極的勧奨の差し控えについて(勧告)」 (健康局結核感染症課長通知) — 積極的勧奨の差し控えの開始
2009(平成21年)		乾燥細胞培養日本脳炎ワクチンの薬事承認、定期接種への導入

平成15年度のADEM報告数を受けて専門家の検討を行い、「ADEMとの因果関係は不明であり、緊急に予防接種を中止することは適当でない」との意見がだされた。

# 急性散在性脳脊髄炎(ADEM)の概要

## 【概要】

○ 中枢神経系の炎症性脱髄疾患の一つであり、歴史的にウイルス感染後脳脊髄炎やワクチン接種後脳脊髄炎等が含まれる。原因は異なるものの、臨床的・病理学的に類似した症状を呈するため、以後急性散在性脳脊髄炎(ADEM)と定義されている。

ワクチンに関連した発生は、1880年代に、ウサギの脊髄から作製された狂犬病ワクチン接種後の急性脳脊髄炎として報告されており、動物由来の神経成分が原因となって発生していることが疑われた。

## 【発生率】

○ 推定 0.4~0.8/10万人年

## 【好発年齢】

○ 小児に多い(年齢中央値:6.5歳との報告がある)。

## 【症状】

○ 頭痛、発熱、嘔しんや嘔吐を伴いながら神経症状が起こる。

○ 神経症候としては、意識障害、精神症状、痙攣などの脳症状や対麻痺、排尿障害、横断性脊髄炎などの脊髄症候などがある。

## 【診断】

○ 確定診断のためには病理学的な評価が必須である。

○ 通常は、病歴及び画像診断・髄液検査等から症候的に診断がなされている。

## 【治療】

○ 標準化された治療はない。

○ 第一選択として、ステロイド療法が施されることが多い。

○ ステロイド療法に対する反応が良好でない場合、血漿交換や免疫グロブリン療法が検討されることもある。

## 【転帰】

○ 通常、单相性の経過を辿り、1-6月で回復。

○ 後遺症なく回復する率:60~80%

○ 致命率:~5%

# ADEMの症例定義

(the Brighton Collaboration *Encephalomyelitis/ADEM Working Group* より)

※ 診断の確実性は3段階に分類されており、レベル1→3の順に確実性・特異度が下がっていく。

## ■ 診断確実性レベル1

(a) 組織病理検査により、散在性または多発性の脱髄部位が見られる。

または、

(b) 中枢神経系に帰することのできる限局性または多発性所見で、以下の1つ以上を含む：

1. 脳障害
2. 限局性皮質徴候(失語症、失読症などを含むが、これに限らない)
3. 頭蓋神経の単一または複数の異常
4. 視野の単一または複数の異常
5. 原始反射の存在(バビンスキー徴候、眉間反射、口とがらしままたは吸引反射)
6. 運動神経の弱化(後半生または限局性であることが多い)
7. 感覚異常(正または負の異常、感覚レベル)
8. 深部腱反射の変調(低反射または高反射、反射の非対称性)
9. 小脳の機能障害(運動失調症、運動距離測定障害、小脳眼振)

かつ、  
(c) 磁気共鳴画像診断(MRI)でT2加重・散在加重(DWI)において散在性または多発性の白質病変、もしくはFLAIRシークエンス

かつ、  
(d) 疾患の単相パターン(症状のナディア\*から少なくとも3ヵ月以内に再発がみられない)

## ■ 診断確実性レベル2

(a) 中枢神経系に帰することのできる限局性または多発性所見で、以下の1つ以上を含む：

10. 脳障害
11. 限局性皮質徴候(失語症、失読症などを含むが、これに限らない)
12. 頭蓋神経の単一または複数の異常
13. 視野の単一または複数の異常
14. 原始反射の存在(バビンスキー徴候、眉間反射、口とがらしままたは吸引反射)
15. 運動神経の弱化(後半生または限局性であることが多い)
16. 感覚異常(正または負の異常、感覚レベル)
17. 深部腱反射の変調(低反射または高反射、反射の非対称性)
18. 小脳の機能障害(運動失調症、運動距離測定障害、小脳眼振)

かつ、  
(b) 磁気共鳴画像診断(MRI)でT2加重・散在加重(DWI)において散在性または多発性の白質病変、もしくはFLAIRシークエンス

かつ、  
(c) 症状のナディア\*から少なくとも3ヵ月以内に再発がみられないことを記録するには追跡期間が不十分である

## ■ 診断確実性レベル3

(a) 中枢神経系に帰することのできる限局性または多発性所見で、以下の1つ以上を含む：

19. 脳障害
20. 限局性皮質徴候(失語症、失読症などを含むが、これに限らない)
21. 頭蓋神経の単一または複数の異常
22. 視野の単一または複数の異常
23. 原始反射の存在(バビンスキー徴候、眉間反射、口とがらしままたは吸引反射)
24. 運動神経の弱化(後半生または限局性であることが多い)
25. 感覚異常(正または負の異常、感覚レベル)
26. 深部腱反射の変調(低反射または高反射、反射の非対称性)
27. 小脳の機能障害(運動失調症、運動距離測定障害、小脳眼振)

## ■ 診断確実性全レベルの除外基準

- ・他に明確な急性疾患がある、または、他の疾患診断がある。
- ・症状のナディアから臨床改善して3ヵ月以降のある時点で疾患が再発した。
- ・MRI所見または組織病理データがあり、ADEM診断と矛盾する。

\* 症状のナディアとは、臨床症状が臨床的に最悪であると見なされる点と定義される。

# 日本におけるADEMの発症に関する研究

	研究	地域	対象	調査年	例数	頻度 (対象人口10万あたり)
1.	九大小児科	福岡県	15歳以下	1998－2003 (5年間)	26例 (5例/年)	0.64
2.	AND調査※1	特定4地域	15歳未満	1994－2002 (計4年間)	24例 (6例/年)	0.38
3.	新興・再興感染症研究事業※2	全国	15歳以下 2001/3323#	2003－2004 (2年間)	102例(118) 51例(59例)/年	0.33
4.	基盤研究(A)※3	全国	小児 1337/2828#	2005－2006 (2年間)	122例 61例/年	0.34
5.	難治性疾患克服研究事業※4	全国	小児 709/977#	2005－2007	238例(含疑い) 79例/年	0.8

# : 調査表返送医療機関数 / 調査表発送医療機関数

\* ( )内はADEM類似疾患である視神経炎と横断性脊髄炎を加えた数

- 3. では、日本脳炎ワクチン接種との密接な疫学的相関(接種後日数、季節、年齢等)は認められないとされた。
- 3.、4.の比較により、日本脳炎ワクチン(マウス脳由来)の積極的勧奨を中止してもADEMの減少は認められなかった。
- 3.、5.では、全症例の60～70%で発症前1ヵ月以内に何らかの先行感染が認められた。
- 3.、5.では、全症例の10～15%で発症前1ヵ月以内に何らかのワクチン接種が実施されていた(5. ワクチン接種が実施されていた6例の内訳: インフルエンザ 3例、MRワクチン 2例、DPTワクチン 1例)。

- ※1: 小児急性神経系疾患(Acute neurological disorders: AND)調査  
 ※2: 日本脳炎の罹患とワクチンのリスク評価: 疫学情報を用いた研究  
 ※3: 小児における急性脳炎・脳症の病態・診断・治療に関する研究  
 ※4: 小児急性散在性脳脊髄炎、多発性硬化症の全国疫学調査



# 日本脳炎ワクチン接種と神経学的有害事象について (WHO)

## <マウス脳由来ワクチン>

### ■ WHO ( The Immunological Basis for Immunization Series, May 2010 )

- ・ マウス脳由来の日本脳炎ワクチン接種とADEMの発生の因果関係については確立しておらず、WHO Global Advisory Committee on Vaccine Safety(GACVS)は、そのようなリスクの増加を示すエビデンスはないと結論づけている。

## <細胞培養ワクチン>

### ■ Draft WHO( Adverse Events following Japanese Encephalitis(JE) vaccines , 2012)

- ・ 現在のところ、細胞培養の日本脳炎ワクチンによる神経学的有害事象の増加リスクを示した研究は報告されていない。

# ワクチンの接種とADEM発生の因果関係について

(米国医学研究所 ; Institute Of Medicine)

## 【生物学的機序】

自己抗体の産生やT細胞の異常、自己組織の抗原物質と微生物由来の抗原物質との間で共通の構造があることによる分子相同性の機序等によるADEMの発生は理論上考えられるが、そのことを支持するエビデンスは多くない。

ワクチン	ADEM発生との因果関係の評価	結論
麻疹、風疹、おたふくかぜ	対照群の設けられた疫学研究の報告は見られなかった。また、ワクチン接種後のADEM報告した研究が3文献見られたが、時間的関連性以上の根拠を付すものでなく、因果関係を否定若しくは肯定するに足るエビデンスはないと判断された。	不十分
水痘	対照群の設けられた疫学研究の報告は見られなかった。また、ワクチン接種後のADEM症例を複数報告した研究が1文献見られたが、時間的関連性以上の根拠を付すものでなく、因果関係を否定若しくは肯定するに足るエビデンスはないと判断された。	不十分
インフルエンザ	対照群の設けられた疫学研究の報告は見られなかった。また、ワクチン接種後のADEM症例を報告した研究が15文献見られたが、時間的関連性以上の根拠を付すものでなく、中には混合感染を来した症例や想定される潜伏期間より短すぎる症例が含まれていた。結果、因果関係を否定若しくは肯定するに足るエビデンスはないと判断された。	不十分
A型肝炎	疫学研究の報告は見られなかった。また、ワクチン接種後のADEM症例を報告した研究が2文献見られたが、時間的関連性以上の根拠を付すものでなく、想定される潜伏期間より短すぎる症例、混合感染を来した症例が報告されていた。結果、因果関係を否定若しくは肯定するに足るエビデンスはないと判断された。	不十分
B型肝炎	疫学研究の報告は見られなかった。また、ワクチン接種後のADEM症例を報告した研究が8文献見られたが、7文献については時間的関連性以上の根拠を付すものでなかった。一方、ワクチン接種後に繰り返し反応がみられた2症例については、発生機序からワクチン接種とADEM発生との関連を疑わせるものであったが、全体として因果関係を否定若しくは肯定するに足るエビデンスはないと判断された。	不十分
ヒトパピローマウイルス感染症	疫学研究の報告は見られなかった。また、ワクチン接種後のADEM症例を報告した研究が4文献見られたが、時間的関連性以上の根拠を付すものでなく、因果関係を否定若しくは肯定するに足るエビデンスはないと判断された。	不十分
ジフテリア、百日咳、破傷風	疫学研究の報告は見られなかった。また、ワクチン接種後のADEM症例を報告した研究が5文献見られたが、4文献については、時間的関連性以上の根拠を付すものでなく、想定される潜伏期間より短すぎる症例も含まれていた。一方、ワクチン接種後に繰り返し反応がみられた1症例については、発生機序からワクチン接種とADEM発生との関連を疑わせるものであったが、因果関係を否定若しくは肯定するに足るエビデンスはないと判断された。	不十分
髄膜炎	疫学研究の報告は見られなかった。また、ワクチン接種後のADEM症例を報告した研究が1文献見られたが、時間的関連性以上の根拠を付すものでなく、因果関係を否定若しくは肯定するに足るエビデンスはないと判断された。	不十分

# 1. 日本脳炎ワクチン接種とADEMの発生に関するエビデンスのまとめ(案)

これまでの知見の蓄積により、日本脳炎ワクチン接種とADEMの因果関係について以下のとおりに考えるが、如何か。

- ワクチン接種によるADEMの発生は理論上考えられるが、現在までのところそのことを支持するエビデンスは多くない。
- 現在までのところ、日本脳炎ワクチン接種とADEM発生の因果関係を強く支持する疫学的研究はほとんどみられていない。
- 現在までのところ、日本脳炎ワクチン接種とADEM発生の因果関係を強く支持する基礎研究、症例報告は多くない。



ワクチン接種とADEMの発生について理論的可能性は考えられるものの、現時点で因果関係を示す明確なエビデンスは得られていない。

## 2. 重篤な副反応報告への対応について

# 副反応報告制度を有効に活用するために

ワクチン接種とADEMの発生のように、理論的な可能性は指摘されるものの因果関係が不確定な疾患に対して、副反応報告制度の様な受け身のサーベイランスにより因果関係を立証することは一般に困難である。

予防接種の安全性を損なうおそれのある問題が生じた場合に、速やかに危機を察知して必要に応じた措置を講じるためには、副反応報告制度の利点及び限界を理解しつつ、予めワクチンにより副反応が発生する原因を踏まえて、迅速に対策を検討・推進していく必要がある。

## 【副反応報告制度の利点】

- 最も基本的なサーベイランスであり、かつ経済的効率性に優れる。
- 因果関係に関わらず、広範に報告を収集しており、新たな副反応や極めて稀な副反応を察知する機能に優れている。このような特性は、特に新規のワクチンの安全性を評価するに当たり有用である。

## 【副反応報告制度の限界】

- あくまで受け身のサーベイランスであり、報告数が限定的であること、報告にバイアスがあること、報告内容が不十分であること、ワクチンによらない報告が含まれること等により副反応を見落とす又は評価を誤る可能性がある。
- 典型的な疫学的分析に資する情報としては不十分であり、察知した健康危機に対してほぼ必ず追加の検証が必要である。

# 副反応の原因別分類

## a. ワクチンそのものに起因する副反応

ワクチンが十分な品質を保ち、適切に保存管理・接種されていても起こり得る事象。

- ・ 何らかの追加的な要因がない限り、一定の報告数で推移することが想定される。

## b. ワクチンの製造過程に起因する副反応

ワクチンの製造過程に何らかの不備があったために、その品質に問題が生じて起こる事象。

- ・ 製造過程に偶発的に問題が生じた場合、当該ロットで報告数の増加が想定される
- ・ 製造過程に構造的な問題が生じている場合、特定ロットに限定されず広く同一ワクチンで報告数の増加が想定される。

## c. ワクチンの保存管理・接種に起因する副反応

ワクチンの保存管理や処方、接種方法等定められた取り扱い方法が守られていないために起こる事象。

- ・ 製薬会社の保存管理等に問題があった場合、広く同一ワクチンで報告数の増加が想定される。
- ・ 卸売業者の保存管理等に問題があった場合、搬入先の地域で報告数の増加が想定される。
- ・ 医療機関の保存管理・接種方法等に問題があった場合、特定医療機関の周辺で報告数の増加が想定される。

## d. 接種の痛み刺激・不安に起因する副反応

ワクチンそのものよりも、接種による痛みや恐怖が原因で起こる事象。

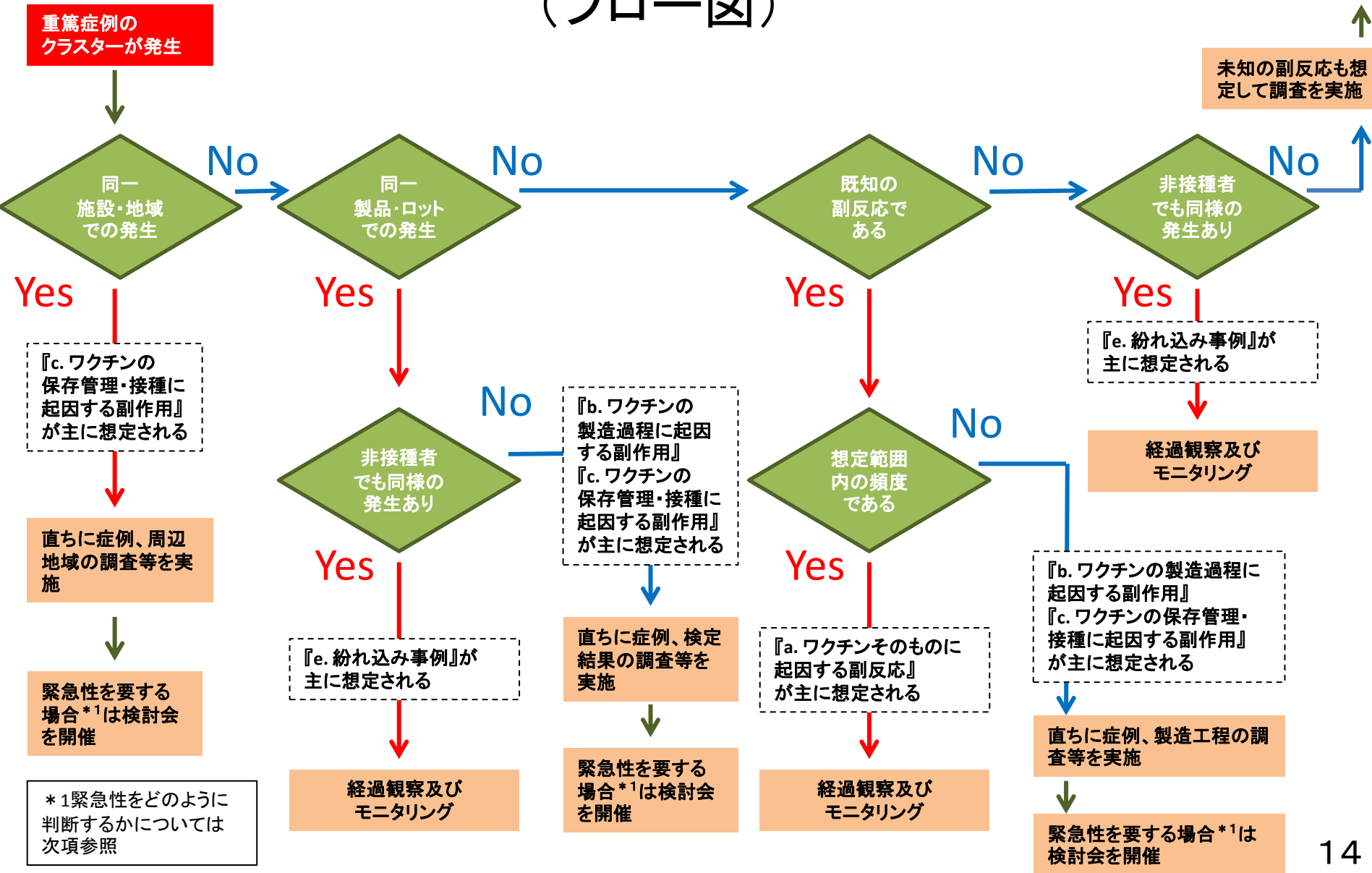
## e. 紛れ込み事例

ワクチン接種後に、ワクチン以外の原因で起こった事象。

- ・ ワクチンに由来しない事象であり、自然発生数の増加等の外的要因により報告数の増加が想定される。

# 重篤な副反応報告時の対応(案) (フロー図)

緊急性を要する場合\*<sup>1</sup>は検討会を開催



※重篤: 死亡、障害及びそれらに繋がる恐れ、入院並びにそれに相当する疾病の程度。

※クラスターの発生: 特定の疾患について、2例以上(明らかにワクチンによる副作用とは考えられないものを除く)の、時間的又は、地域的、使用ワクチン的に関連のある副反応の発生と定義する。

【参考】Immunization Safety Surveillance WHO WPRO/EPI/2012、ポリオワクチン接種後の健康障害報告への対応マニュアル

# 副反応報告の緊急性評価

予防接種法に定める定期接種は、自然感染した場合に起こり得る症状の重症化や合併症と、ワクチンによる避けがたい健康被害とのバランスを勘案した上で定められているものである。

副反応の原因究明が完全にはなされていない段階で、予防接種の見合わせを行う等の社会的影響力の大きい意思決定を下すことについては、適切な段階を踏み、科学的根拠に基づき、合理的かつ迅速に行う必要がある、以下の3指標等を参照しつつ専門家の知見を踏まえ、総合的に判断することが必要であると考えられる。

## ■ 予防接種後の標準的な副反応報告率

諸外国の文献も含め、ワクチン接種後に想定される副反応の報告率を整理・参照する。

## ■ 疾病の自然発生率

一般に、疾病が発生する原因はワクチンのみとは限らないため、全ての原因によるものを含めた自然発生率を参照する。

## ■ 過去の副反応報告の推移

過去の副反応の報告状況から想定される副反応の報告率を整理・参照する。



# 参考①: ワクチン接種後のADEM発生率

ワクチン	発生率	引用元
日本脳炎	約5～7.7万接種に一回	Plesner et. al., 1996
	約～50万接種に一回	Plesner et. al., 1998
	約～100万接種に一回	Tsai et. al., 1999 Monath et. al., 2002
麻疹	約100万接種に一回	Fenichel et. al., 1982
おたふくかぜ	約7.1～167万接種に一回	Nalin et. al., 1989
DPT	約11万接種に一回	Fenichel et. al., 1982

予防接種後のADEMの発生は、多くのワクチンで概ね50～100万接種に一回程度の頻度で報告されている。

Huynh et. al. Post-vaccination encephalomyelitis: Literature review and illustrative case. J Clin Neuroscience2008;1315-1322

# 参考①': ワクチン接種後のADEM以外の脳炎・脳症発生率

ワクチン	対象年	発生数	発生率	引用元
M, M, R	1965-1967	18	約67万接種に一回	Nader, 1968
	1978-1982(?)	8(U.S.A) 4(Jpn)	約27万接種に一回 約34万接種に一回	Hirayama, 1983
	1987	7	約56万接種に一回	Koch, 1989
	1976-1989	16(total) 5*	約33万接種に一回 約100万接種に一回	Fescharek, 1990
D, P, T	1978-1979	0	— (0/16,536接種)	Cody, 1981
	1975-1981	5	約16万接種に一回 (5/810,600接種)	Pollock, 1983
	1978-1980	0	— (0/25,643接種)	Pollock, 1984
	1976-1979	12	約37万接種に一回 (95%CI; 約9.5万~接種に一回)	Alderslade, 1981

\* The authors thought that 5 of the 16 cases were possibly causally related to the vaccine.

the Institute Of Medicine(IOM)の1991年のレビューによると、現状のエビデンスでは、DPTワクチン接種後の脳炎・脳症の発生率はthe National Childhood Encephalopathy Study(NCES)が推計した約37万接種に一回程度の発生率(95%信頼区間; 約9.5万~接種に一回)と矛盾しないと結論づけている。

## 参考②: ADEM及びADEM以外の脳炎・脳症の自然発生率

### 【日本脳炎ワクチン接種対象人口におけるADEMの発生数】

- 小児におけるADEMの発生頻度: 0.34~0.8/10万人当たり\*1
- 標準的な接種スケジュールとして、1期初回107.2万人、1期追加106.4万人、2期116.6万人の対象者を想定(平成22年度数値)。
- $(10.72 + 10.64 + 11.66) \times 0.34 \sim 0.8 = 11.23 \sim 26.42$  →

年間約11~26例の  
自然発生

\*1小児における急性脳炎・脳症の病態・診断・治療に関する研究(2005-2006)  
小児急性散在性脳脊髄炎、多発性硬化症の全国疫学調査(2005-2007)

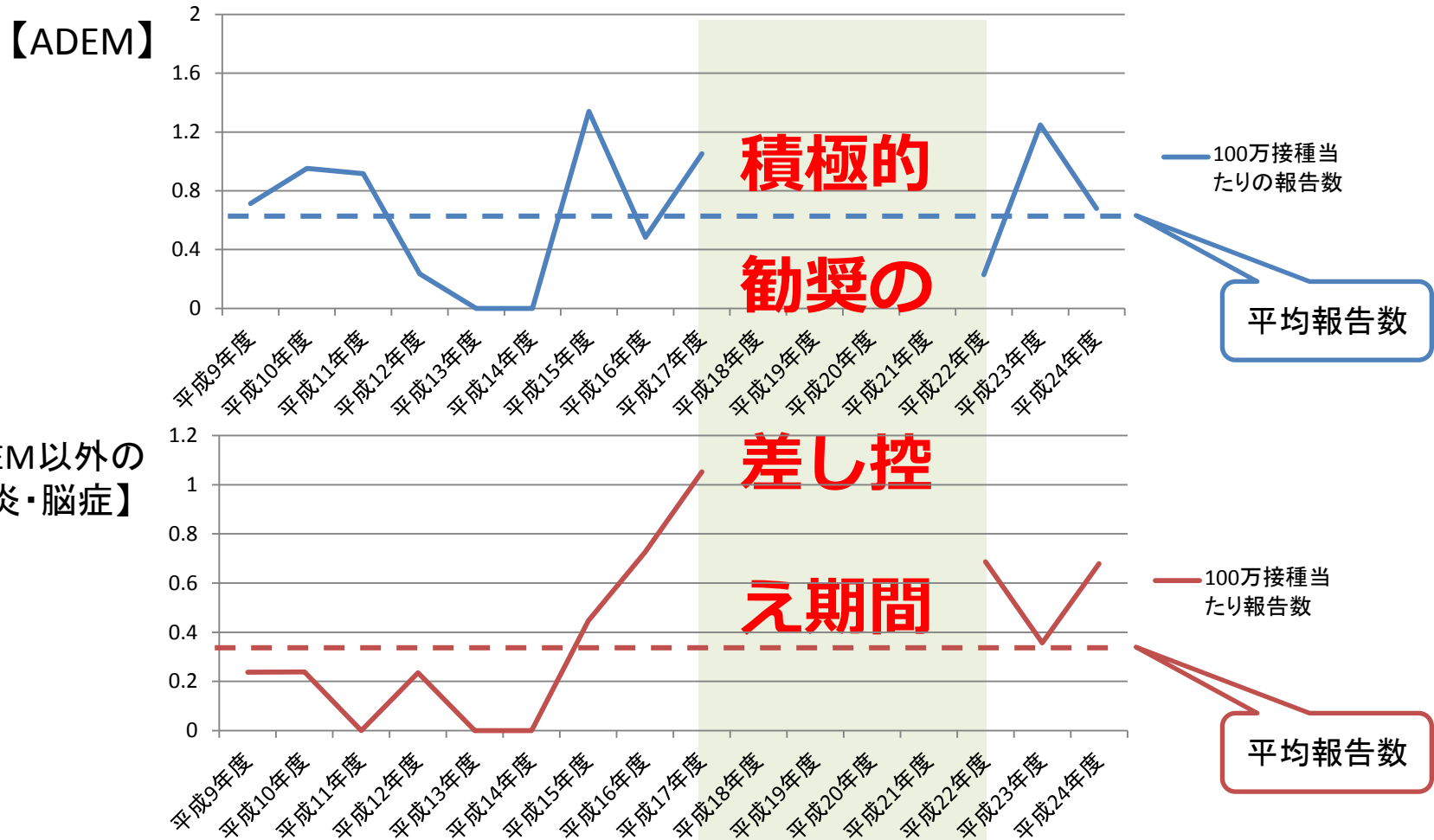
### 【日本脳炎ワクチン接種対象人口におけるADEM以外の脳炎・脳症の発生数】

- 小児におけるADEM以外の脳炎・脳症の発生頻度: 0.82/10万人当たり\*2
- 標準的な接種スケジュールとして、1期初回107.2万人、1期追加106.4万人、2期116.6万人の対象者を想定(平成22年度数値)。
- $(10.72 + 10.64 + 11.66) \times 0.82 = 27.1$  →

年間約27例の自然発生

\*2小児における急性脳炎・脳症の病態・診断・治療に関する研究(2005-2006)

### 参考③: 100万接種当たりのADEM及びADEM以外の脳炎・脳症の報告数 (年間)



○ 明かな外的要因がない限り、医師の副反応報告率が大きく変動する可能性は少ないと考えられ、過去の副反応の報告状況から報告される副反応報告数の範囲が概ね想定される。

## 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。

# ○ 積極的勧奨の差し控えに対するこれまでの対応について（日本脳炎）

## ● 定期接種の対象年齢

- 1期・・・生後6か月以上7歳6か月未満
- 2期・・・9歳以上13歳未満

## ● 積極的勧奨を実施する期間（標準的な接種年齢）

- 1期（2回接種）・・・3歳 1期追加（1回接種）・・・4歳
- 2期（1回接種）・・・9歳

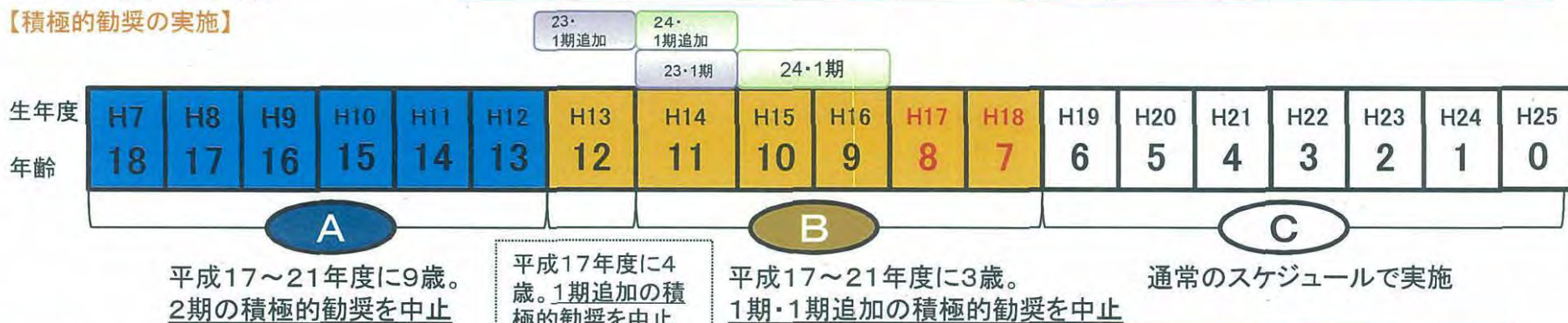
- ・ マウス脳由来ワクチンによる重症のADEM（急性散在性脳脊髄炎）の発生を踏まえ、平成17年5月30日から、積極的勧奨を差し控え、特に希望する者のみに接種することとした。
- ・ 平成21年2月に「乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン」が薬事承認されたことから、積極的勧奨の差し控えは平成22年3月31日に終了し、ワクチンの供給状況を踏まえつつ、順次、積極的勧奨を再開している。

※生まれた年度／平成25年度に迎える年齢（歳）

政令上の接種対象年齢

【積極的勧奨の実施】

標準的な接種



平成24年度までの対応

平成23年度：9歳（1期）、10歳（1期追加）接種の積極的勧奨

平成24年度：8歳、9歳（1期）、10歳（1期追加）接種の積極的勧奨

平成22年度～：3歳児の積極的勧奨を再開（通常接種スケジュールで実施）

・13歳以上20歳未満の間に希望した場合には、2期接種を実施できる（平成7年6月1日～19年4月1日生まれ）

平成25年度の検討事項

- 1期・1期追加接種の積極的勧奨について
- 2期接種の積極的勧奨の開始について
- 平成7年4月2日～5月31日生まれの者に対する対応について

\*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（24年10月31日開催）時提出

## 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、剖検所見等を提示いただきたい。

それらが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、ワクチン接種後 2 日目の発症は、日本脳炎ワクチンに発症原因を求めらるのであれば、時間的に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、現在の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。」因果関係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、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

ワクチン接種後の症状、「接種翌日鼻汁・咳嗽・体熱感、接種二日後 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、接種二日後の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「接種翌日の鼻汁・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がある」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、救急隊現着。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病院の外来で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きわめて考えにくいですが、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となる。それらがない現段階では、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、重要であろう。

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低いと考えるが、マイ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、突然死しているのが、向精神薬の副作用かなく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言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り、因果関係は否定も肯定もできないと考えます。

## 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<sup>\*</sup>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的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的第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当時に、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<sup>\*</sup>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<sup>注1)</sup>」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/qa/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。



\*\*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	Z2100AMX00439000
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<sup>甲</sup>

## 乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン

販売名：ジェービックV<sup>®</sup>

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（エリスロマイシンテクトビオン酸塩）、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）、ブタの膵臓由来成分（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 ホルマリン（ホルムアルデヒド換算）	17.86mg 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 塩化カリウム
緩衝剤	リン酸二水素カリウム リン酸水素ナトリウム水和物	0.02mg 以下 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<sup>1)</sup>：

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<sup>2), 3)</sup> (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ディスポーザブル品を用いる。
- 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 ( $\log_{10}$ ) 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 ( $\log_{10}$ ) は  $2.4 \pm 0.5$  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 ( $\log_{10}$ ) は  $3.8 \pm 0.3$  と抗体価の上昇がみられた。

\*2. 製造販売後の成績<sup>1)</sup>

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 ( $\log_{10}$ ) の上昇 (接種前:  $2.0 \pm 0.5$  → 接種後:  $3.8 \pm 0.5$ ) 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:  $2.6 \pm 0.5$  → 接種後:  $3.7 \pm 0.3$ ) 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:  $3.1 \pm 0.4$  → 接種後:  $3.9 \pm 0.3$ ) 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、 $10^5$ MLD<sub>50</sub> (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 $10^3 \sim 10^4$ MLD<sub>50</sub>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<sup>4)</sup>。

#### 【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

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

**【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。

**【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

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<sup>9)</sup>

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<sup>10)</sup>。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にのみ接種すること。

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、抗体陽転率は接種前中和抗体価(log<sub>10</sub>)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(log<sub>10</sub>)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(log<sub>10</sub>)は2.575であった。

※※2. 臨床研究<sup>9)</sup>

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(log<sub>10</sub>)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(log<sub>10</sub>)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、10<sup>6</sup>MLD<sub>50</sub>(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10<sup>4</sup>~10<sup>6</sup>MLD<sub>50</sub>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<sup>11)</sup>。

【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