

令和 6 年 6 月 22 日現在

機関番号：82603

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2023

課題番号：19K10591

研究課題名（和文）副反応報告データを用いたVero細胞由来日本脳炎ワクチンの副反応の解析

研究課題名（英文）Analysis of Adverse effects with Vero-cell-derived Japanese Encephalitis vaccine for using notified data

研究代表者

新井 智（Arai, Satoru）

国立感染症研究所・感染症疫学センター・室長

研究者番号：80321868

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：これまで日本では、長くマウス脳由来日本脳炎ワクチンが利用されてきた。しかしながら、マウス脳を用いることの潜在的なリスク払拭の為、2009年にマウス脳由来ワクチンからVero細胞由来日本脳炎ワクチンに変更され今日まで利用されてきた。2013年から予防接種後副反応疑い報告が医師に義務づけられた為、そのデータを基にマウス脳由来ワクチンとの比較を行った。その結果、2019年度から2022年度まで10万実施者数あたり副反応発生数は1.296、1.376、0.908、0.915であり、報告基準に合致した事例の報告数は10万実施者数あたり0.088、0.067、0.039、0.141であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、発生頻度が極めて低く、また因果関係を立証することが難しい副反応発生状況を2013年から医師に義務づけられた予防接種後副反応疑い報告のデータを基に比較する事を目指したもので、現在利用されている日本脳炎ワクチンの副反応の発生状況を明らかにすることを目的とした研究である。現在利用されている日本脳炎ワクチンの副反応発生状況を過去に利用されていたワクチンの発生頻度と比較したことで社会的意義は高いと推測されるが、医師に課せられている報告情報は学術的に解析するには情報量が少なく学術的には更に情報収集する必要があると推測された。

研究成果の概要（英文）：Until now, the mouse brain-derived Japanese encephalitis vaccine has been used for a long time in Japan. However, in order to eliminate the potential risk of using mouse brain, the vaccine was changed from mouse brain-derived vaccine to Vero cell-derived Japanese encephalitis vaccine in 2009, and has been used to this day. The results were compared with those of the mouse brain-derived vaccine. As a result, the number of adverse reactions per 100,000 persons from FY2019 to FY2022 were 1.296, 1.376, 0.908, and 0.915, respectively, and the number of reported cases meeting the reporting criteria were 0.088, 0.067, 0.039, and 0.141 per 100,000 persons, respectively.

研究分野：ウイルス感染症

キーワード：日本脳炎ワクチン 副反応 マウス脳由来ワクチン 細胞培養ワクチン

1. 研究開始当初の背景

2010年より日本では、Vero細胞由来日本脳炎ワクチンが新たに認可され利用されている。本ワクチンは、日本脳炎ウイルスをVero細胞で増殖させ、その日本脳炎ウイルスを精製し、不活化して作成されたワクチンである。過去に利用されていたマウス脳由来ワクチンと同一のBeijin-1株(北京株)が利用されており、ウイルスを増殖させる方法のみが変更されたワクチンである。細胞培養によってウイルスを増殖させる技術は1970年代に既に確立されていたが、マウス脳内で増殖させたウイルスを元にワクチンが開発された為、ワクチン抗原を高度に精製する技術が考案されマウス脳由来抗原が長く利用されてきた。しかしながら、マウス脳由来成分による未知の副反応の予防や動物愛護の観点から細胞由来抗原の利用へ製造方法の変更が行われた。諸外国では、台湾、韓国、中国などで日本脳炎ワクチンが定期接種ワクチンとして導入されているものの、中国では独自に開発した生ワクチンを主に使用しており、台湾や韓国では日本や海外で製造されたワクチンを輸入して使用しており、Vero細胞由来日本脳炎ワクチンを定期接種して大規模に利用しているのは世界で日本のみである。

日本脳炎ワクチンによる副反応についていくつかの研究が報告されているが、大規模なVero細胞由来日本脳炎ワクチンの使用による報告はなく、これまでに報告されているのは日本から輸出されていたマウス脳由来ワクチンを用いたごく少数の報告があるのみである。重篤な副反応のひとつであるADEM症例については、海外の複数のグループが5万~7.7万ドーズに1回、約50万ドーズに1回、約100万ドーズに1回と報告しており、研究グループにより発生頻度が大きく異なっている。2010年から日本で利用されているVero細胞由来日本脳炎ワクチンの副反応についてはマウス脳由来ワクチンと同等かもしくは更に低いと期待されているものの、利用実績が十分でなくVero細胞由来日本脳炎ワクチンの基礎データは全く明らかになっていない。

2. 研究の目的

副反応の種類によってはその原因が製剤の特性である場合もあるが、多くの場合は因果関係が不明で、発生頻度も低く原因の特定に至らない場合が多い。そこで、本研究では、予防接種法が改正され、接種医に副反応報告が義務化された2013年以降のデータを用いて日本脳炎ワクチン接種後の副反応発生状況の把握を行うと共に安全性評価のパラメーター検索を目的として公開されている副反応情報を用いて副反応発生に影響を与える因子の検索を行う事を目的とした。日本の様にGood Laboratory Practice (GLP)基準を通過した施設で作られ、しかも全てのロットで国内検定を実施している状況では、ワクチン接種後の副反応の報告は非常に少なく、疫学的に有意差が担保された解析を行うのは極めて難しい。2013年以降これまでに約700件が日本脳炎ワクチンに関連した副反応であった。これらの報告には、接種部位の発赤や発熱のみなど軽微な報告も含まれ、副反応イコール重篤な症例と分類することは困難で、症例ごとに慎重な解析を求められる事例が多く含まれる。そこで、オープンデータを可能な限り多角的に解析し、副反応発生に関連する因子の検索を目的として解析を行った。

3. 研究の方法

ワクチン接種後副反応報告は、2013年に全ての接種医に対して報告が義務づけられ、義務化以前よりも報告漏れの可能性が低下しておりほぼ全数に近い症例が報告されるようになってきた。このような網羅的に情報を収集できる体制が整いつつある状況を利用し、厚生科学審議会(予防接種・ワクチン分科会 副反応検討部会)で公開されているオープンデータを用いて副反応データを

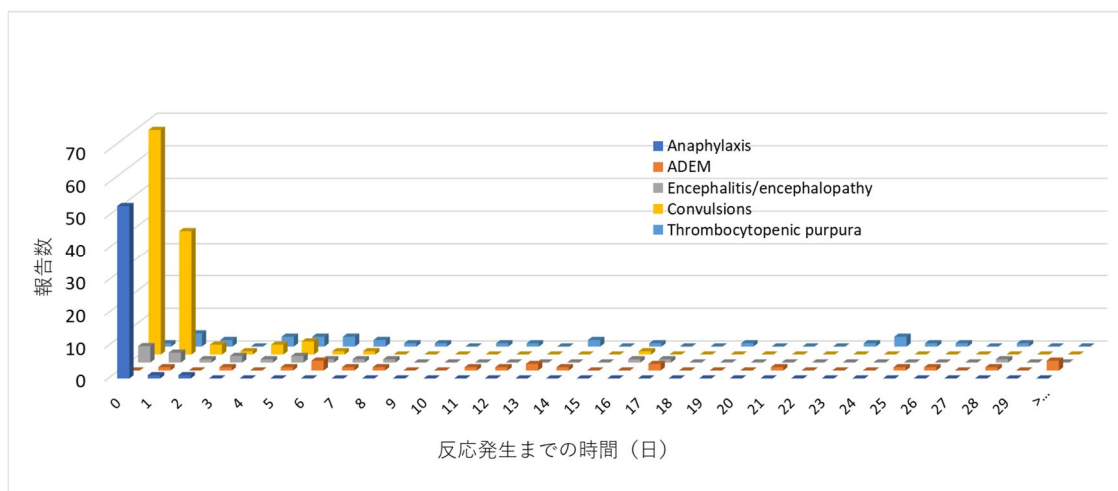
解析した。

4. 研究成果

これまで日本では、長くマウス脳由来日本脳炎ワクチンが利用されてきた。しかしながら、マウス脳を用いることの潜在的なリスク払拭の為、2009年にマウス脳由来ワクチンからVero細胞由来日本脳炎ワクチンに変更され今日まで利用されてきた。2013年から予防接種後副反応疑い報告が医師に義務づけられた為、そのデータを基にマウス脳由来ワクチンとの比較を行った。

2023年度の報告事例では、2023年から2024年4月までに開催された副反応部会の資料から2023年4～12月の期間内に30例の副反応事例が報告された(2023年4-6月:12例、7-9月:4例、10-12月:14例)。このうち、上記期間に接種された症例のみを集計すると27例であった。これまでの研究の中で、接種回数あたりの発生頻度は正確な接種回数が把握されていないため明確ではない。概算値として定期接種実施者数(e-Statat データ)を用いると2019年度から2022年度まで(年度集計の為、2023年度は計算不可)は10万実施者数あたり1.296、1.376、0.908、0.915であった。審議会の資料として公開されているデータは、ロット番号、製造業者、同時接種の有無、基礎疾患、症状名、発生日、接種から症状発生までの日数、報告医評価の因果関係、重篤度、転記日および転記内容で更に詳細な解析はできなかった。

2013年から2023年の約10年間に報告された日本脳炎ワクチン接種後に発生した副反応報告基準に合致した症例、アナフィラキシー、ADEM、脳炎脳症、痙攣、血小板減少性紫斑病の5疾患の発生時期を比較すると多くが接種2日までに発生していることが明らかになった(図)。



過去に用いられてきたマウス脳由来日本脳炎ワクチンの副反応発生頻度が米国では2.3-21.6/10万接種、日本では2.3-3.6/10万接種 (Vaccine 2000)と報告されている。集計方法や対象症例等が異なるため単純な比較は困難であるが2009年に導入された細胞培養日本脳炎ワクチンの副反応発生頻度はマウス脳由来ワクチンより低い可能性が推測された。しかも上記数字は副反応報告基準に合致しない報告を含む全ての報告数であり、報告基準に合致した事例の報告数は10万実施者数あたり0.088、0.067、0.039、0.141であり、更に低い可能性が示唆された。

2013年度以降、入手可能な副反応報告を用いた2013年度から2022年度までの累積値を用いた発生頻度は、1.582/10万実施者数で、報告基準に合致した症例のみに限定した場合は0.127/10万実施者数であった。累積症例数を基にした10万実施者数の発生率においても文献上の発生率よりも有害事象の発生割合は低いことが明らかになった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 林愛、菊池風花、森野紗衣子、奥山舞、柴村美帆、高梨さやか、新井 智、神谷 元、鈴木 基
2. 発表標題 日本脳炎ワクチン接種後の副反応疑いデータの記述疫学(2016~2021)
3. 学会等名 日本ワクチン学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hayashi, A.; Kikuchi, F.; Morino, S.; Okuyama, M.; Shibamura, M.; Takanashi, S.; Arai, S.; Kamiya, H.; Suzuki, M.
2. 発表標題 Descriptive epidemiology of Adverse Events following Immunization (AEFI) with the Japanese encephalitis vaccination using open data in Japan
3. 学会等名 17th Vaccine Congress (国際学会)
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	森野 紗衣子 (Morino Saeko) (00612722)	国立感染症研究所・感染症疫学センター・主任研究官 (82603)	
研究分担者	林 愛 (Hayashi Ai) (50962627)	国立感染症研究所・感染症疫学センター・研究員 (82603)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------