

た一定の医療機関で疫学的調査を実施し、因果関係の追及をしている。さらに、予防接種の安全性評価に関する臨床ネットワークである Clinical Immunization Safety Assessment (CISA)、予防接種後副反応に関して、広く受け入れられる標準化された症例定義を作るための国際的なボランティア協会 Brighton collaboration の4つが連動して、副反応を評価するシステムを国として運営している。

(2) 事例(症例)報告:3

報告をしていた国は、ベルギー、イタリア、ブラジルであった。

〈ベルギー〉

19歳女性;HPV(Gadasil[®])による左腕神経叢神経炎。Gadasil[®]では世界で初めての報告。掲載:Vaccine 26 (2008) 4417-4419

〈イタリア〉

3か月女児;hexavalent vaccine(詳細不明)による接種24時間以内の突然死(乳幼児突然死)。臨床所見、剖検所見:急性の肺浮腫と肺気腫、血清中のβトリプターゼ上昇と肥満細胞の増加。掲載:Forensic Sci Int. 2008 Aug 6; 179(2-3): e25-9

〈ブラジル〉

12歳女児:HBV(3rd dose)後のてんかん、リンパ球性肺臓炎、接種3日後死亡。剖検所見:脳浮腫、脳ヘルニア、びまん性間質性肺炎。掲載:Eur J Intern Med. 2008 Jul; 19(5): 383-5

D. 考察

予防接種後健康被害に対する補償の状況について、米国および韓国の情報のみがウェブ上より得られた。これらは比較的新しい歴史を持つ仕組みであると考えられ、いわゆる先進国

においても、そのシステムを整備している状況は国によって異なると考えられた。米国の情報から、補償の請願をするにあたり、原則として、幅広い救済を可能にする状況はあるものの、実際の補償が行われるまでには、学術論文や疫学調査の結果も重視されて審査が行われる(米国)。年によっては、例えばMMR(麻疹-風疹-流行性耳下腺炎混合ワクチン)に関連するとして、自閉症が社会問題化している状況があり、このような年には非常に多くの補償請願が行われた。しかし、実際には、自閉症の発生を持って、被害救済の対象とされた例はなかった模様である(米国)。被害救済(補償)を行うに当たっての、法廷における厳密な審査例や基準が存在しているからであろうと考えられた。また、韓国では、麻疹などの補足的ワクチン接種キャンペーンが行われると補償の請願数は増加する傾向が認められた。健康被害に対する積極的症例探査が行われたとのことであり、これらの数の増加は、キャンペーンを実施する上で、安心感を国民に抱かせる点で有効に働いたに違いない。わが国においても2008年より麻疹排除計画がスタートしており、予防接種後健康被害の積極的な掘り起こしと対応と言う点は、大変参考になる情報であると言えるであろう。今後、これらの体制が各国においてどうなっているのか、人口当たりの報告、救済の頻度、システムなどを含めて、網羅的に検討しつつ、必要に応じて、詳細について調査するなどの対応が必要であろう。

予防接種後副反応報告事例を通して、米国のシステムは、非常に組織的に疫学的な評価を加えながら実施されていると考えられた。VAERSの制限としては、報告漏れがある可能性、分母データの欠如、紛れ込み事例の可能性等があげられ、VAERS単独ではワクチンと副反応事例との因果関係を決定づけることはできない。その役割をVSDが補うわけであるが、

VAERS で異常が検知されてから、前向きコホート研究等で、一定の数の医療機関の協力のもとに疫学研究を実施し、因果関係に関する調査を実施する体制が作られている。VAERS が Passive Surveillance として実施されている点に関しては、我が国の予防接種副反応報告と同様であるが、集計のタイミングやそのスピードに関しては、米国が週毎であり、報告状況が随時 web 上で閲覧可能であるのに対し、我が国では厚労省等での統計処理を経るために数年の遅れが生じている状態である。現在、開発中の電子化システムが定着すれば、この点に関しては大きく改善されることが期待されている。今後は、システムが電子化され、一般への情報公開等がスムーズになることが想定されるが、異常が検知された場合の疫学的な研究に関わるネットワーク構築ははまだ検討されておらず、今後、我が国においても、医療機関との連携の下、検討していく必要があると考える。

さらに、3 カ国からあったような症例報告に関しては、新しいワクチンの導入時や、非常に重篤な副反応の発生などの際には、その後の surveillance、監視体制に影響を与えることがあるため、迅速に情報共有することが非常に重要であると考えます。

海外における予防接種後副反応事例に関する情報は、今後も継続的にモニタリングしていく必要があると考える。

E. 結論

本研究班において現在構築中の予防接種後副反応報告と同被害救済申請に関する電子化システムに資するために、海外における予防接種後健康被害発生状況、及び副反応事例に関して、Web 上に公開されている情報を中心に検索した。補償の体制としては、米国および韓国における情報が得られた。それぞれ、年間に 60～120 例程度(米国)、5～15

例程度(韓国)の補償がなされていた。両国の補償体制に直結する予防接種後健康被害の評価基準の情報が得られた。補償の審査をする上で、評価基準を明確にしようとする点は共通していた。副反応事例の review に関しては、大部分が米国の VAERS からの報告であった。VAERS は、我が国における予防接種後副反応報告と同様のものであるが、情報還元のスปีドや、異常が検知された後の疫学調査のためのネットワークの存在等で大きく異なっている。今後、電子化システムが定着すれば、情報還元のスปีドは大きく改善されることが期待される。一方で、異常が検知された場合の疫学的な研究に関わるネットワークに関しては、今後、検討していく必要がある。さらに、症例報告も重要な情報を与えることがあり、海外における予防接種後健康被害事例に関する情報は、今後も継続的にモニタリングしていくことが重要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表(著書を含む)

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

図. 1

米国におけるMCP請願数推移(1989~2008年)

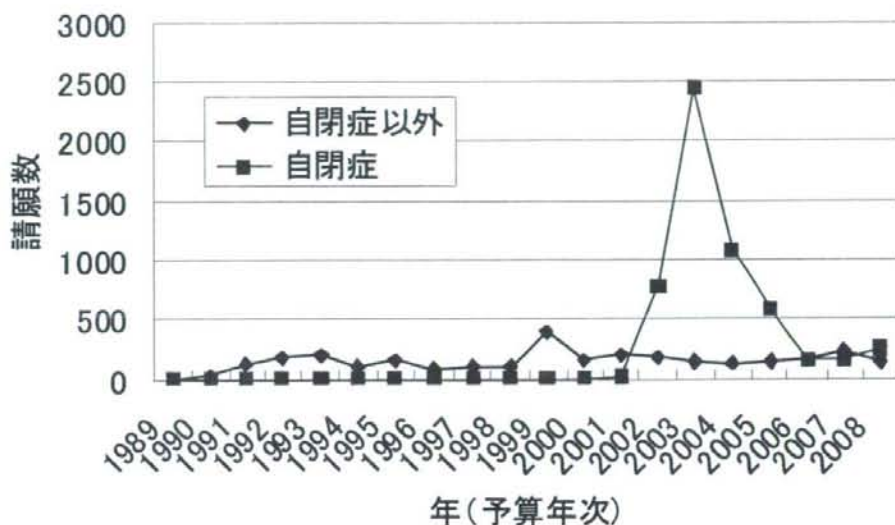


図. 2

米国におけるVICP補償者数推移(1990~2008年)

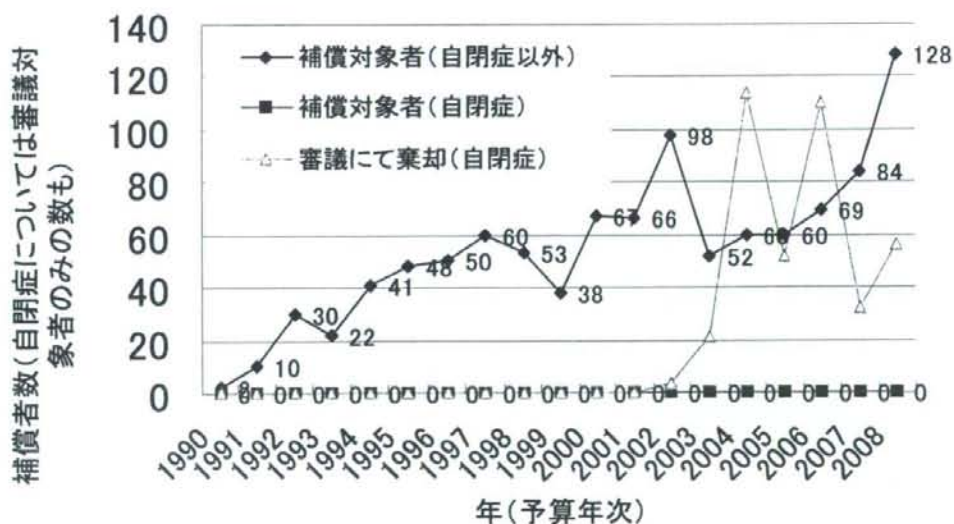


図. 3

韓国における予防接種後健康被害による補償請求および対象数(1995-2004年)

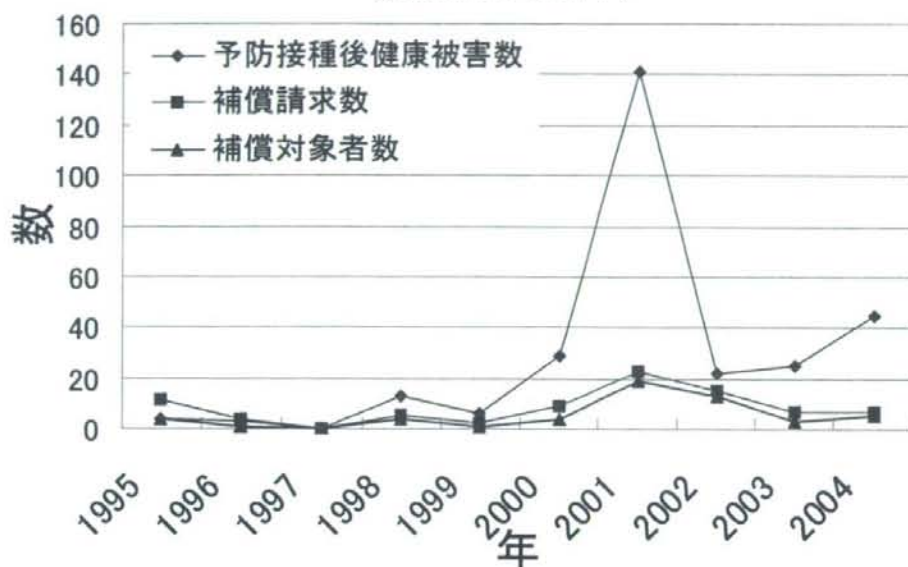
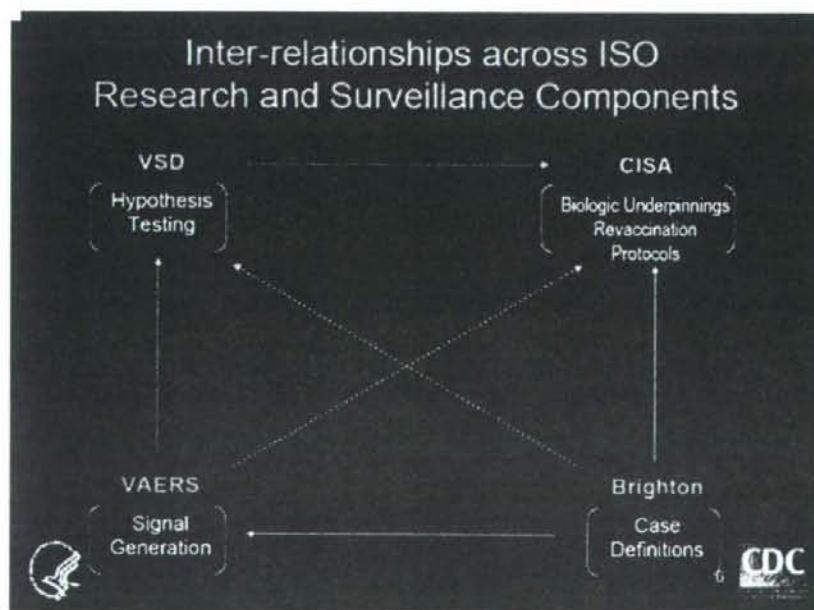


図. 4: 米国における予防接種後健康被害に関わるシステム(米国 CDC)



厚生労働科学研究費補助金 新興・再興感染症研究事業
予防接種後健康被害審査の効率化に関する研究

分担研究報告書

予防接種後副反応および健康被害救済制度における国際機関および海外諸国における取り組み

研究分担者 山本 久美 国立感染症研究所 感染症情報センター 研究員
砂川 富正 国立感染症研究所 感染症情報センター 主任研究官

研究要旨 現在、本研究班においては、予防接種後副反応報告と健康被害救済申請に関して電子化すべく、システムの構築を行っているところである。今回、我々は、我が国よりも予防接種制度に関して、先進的な取り組みを実施している海外諸国での接種後健康被害救済方法、及び、副反応報告制度に関して、現在構築中の我が国におけるシステムの充実に資するために、ECDC と WHO 本部を訪問し、AEFIs と予防接種後の健康被害救済制度をめぐる国際機関の取り組み、及び、加盟国の状況に対する実態を、担当者と面談し、インタビュー調査を行うことで、情報収集・意見交換を行った。その結果、AEFIs と予防接種後の健康被害救済制度に関しては、国際機関による積極的な関与の下に実施されるというよりは、それぞれの国々の実情に合わせたシステムの構築と運用が求められていた。しかし、それらを運用する際に重要と考えられる基本的なサーベイランスや因果関係に関わる疫学調査の手法等に関しては、スタンダードと考えられるものがあり、トレーニングコース等に参加することなどから、積極的にそれらを吸収し、国内のシステムに還元するとともに、模範的であると挙げられたデンマーク、UK、カナダ、韓国等を、次年度以降の取り組みとして、実際に訪問し、情報収集・意見交換を行うことで、運用面に関する具体的な部分を学ぶことができるものと考えられた。

A. 研究目的

現在、我が国において定期接種後の健康被害を把握する方法には、主に、健康被害発生時に接種者、保護者、主治医等が提出する予防接種後副反応報告と、sampling された一部の被接種者に対して prospective に健康状況を観察し、はがきで報告を得る予防接種後健康状況調査の二つの surveillance に加えて、予防接種健康被害救済制度に基づき、医療費や障害年金等の支給を求める申請から得られるものの三つがある。現在、本研究班において、予防接種後副反応報告と同健康被害救済申請に関して電子化すべく、システムの

構築が行われているところである。今回、我々は、我が国よりも予防接種制度に関して、先進的な取り組みを実施している海外諸国での接種後健康被害救済方法、及び、副反応報告制度に関して、現在、構築中の我が国におけるシステムの充実に資するために、ヨーロッパ疾病予防管理センター(European Centre for Diseases Prevention and Control: ECDC)、世界保健機関(World Health Organization: WHO)本部における予防接種後健康被害(Adverse Events Following Immunization: AEFI)をめぐる国際機関の取り組み、及び、ECDC と WHO 本部から見た加盟国の状況に

対する実態を調査・情報収集したので報告する。

B. 研究方法

2009年1月にスウェーデン・ストックホルム市のECDC、及び、スイス・ジュネーブ市のWHO本部を訪問し、関係者との意見交換および情報収集を行った。以下は面談した担当者名である。

ECDC, Science Advice Unit;

Dr. Pierluigi Lopalco

Dr. Helena de Carvalho Gomes

Dr. Kari Johansen Lunden

WHO, Quality, Safety and Standards Team,
Department of Immunization, Vaccines, and
Biologicals;

Dr. Dina Pfeifer

(倫理面への配慮について)

本調査は、被接種者や健康被害救済申請者等に関する個人情報とは扱わないため、倫理委員会等による承認を必要とするものではない。

C. 研究結果

1. ECDC

(1) AEFIs, Vaccine safety に関連する部門と情報収集における枠組み

ECDCは、EU加盟27カ国に、感染症対策において協力体制をしいているノルウェー、リヒテンシュタイン、アイルランドの3カ国を加えた30カ国をMember States (MS)として、新興再興感染症における健康上、公衆衛生上の脅威に対して、その検出・評価・対応等を実施しているヨーロッパの独立機関である。その中で、予防接種で予防可能な疾患に関しては、Scientific Advice Unit (SAU)が中心となり、予防接種に関連した感染症を含むすべての新興再興感染症に関する調査研究

のマネジメントやガイドライン作成等、種々の活動を実施している。しかし、残念ながら、現在のところ、ECDCにおけるEUレベルでのAEFIsに特化したサーベイランス、及び調査・対応部門は存在しない。一方で、ワクチンを含む一般薬剤の枠組みの中での安全性管理のプロジェクトや、限定した数カ国におけるネットワークでのAEFIsに関するプロジェクト等が数々独立して活動をしており、それら個別のプロジェクトにECDCがそれぞれ異なるレベルで関わっているのが現状であった。ECDCとしては、WHOの関連機関であり、国際的な薬剤管理を業務としているWHO International Centre for Drug Monitoring (The Uppsala Monitoring Centre: UMC)や米国のBrighton Collaborationとも連携し、米国のVaccine Safety Datalink (VSD)と同様の機能を持つEuropean VSDを昨年より構築している。このEVSD構築において、科学的・技術的な支援をすることがECDCに求められることの一つである。

(2) AEFIsにおける因果関係の評価・調査における取り組み

MSにおいては、予防接種スケジュールが全て異なっている現状があり、各国の経済状況も大きく異なる。政治的にも非常に繊細な問題をはらむため、EUあるいは欧州連合として予防接種スケジュールそのものを統一することは不可能であり、現段階において、積極的に検討できるものではない。しかし、ヨーロッパにおいては、流動人口が感染症outbreak発生にしばしば関わるため、母国において最低限接種しておくべき予防接種のrequirementsや、優先的に到達すべき接種率の目標値は、欧州連合として検討していく必要があると考えられており、欧

州連合における予防接種委員会を構築する動きがある。その際に、ECDCは科学的・技術的な Evidence を提供するという大きな役割を持つことになる。

最低限の予防接種の requirements 等を検討する際に、AEFIs の情報収集や因果関係の assessment における疫学的調査は必須事項となることが予想され、現在、ECDC においては、“Vaccine Adverse Event Surveillance and Communication (VAESCO)”プロジェクト(www.vaesco.net)として、標準的な AEFIs のサーベイランス方法、および因果関係の assessment における標準的な疫学調査のガイダンス、専門的なトレーニングのためのツールや risk communication のガイダンス等を作成すべく、調査・研究を実施しつつある。現在は、MS の AEFIs をめぐる現状を知るために、各国における AEFIs のサーベイランスシステムの評価を、標準的なツール(チェックリスト)を作成・配布して、実施しているところである。今後、その結果をまとめ、標準的に望ましい手法を提示するとともに、因果関係の assessment における疫学調査のガイダンス、ミニ・プロトコルを順次作成し、パイロット的に配布していく予定であるということであった。

- (3) AEFIs において模範的と考えられるシステムを有する MS
デンマーク、オランダ、スウェーデン、UK、(MS 以外で挙げられるのはカナダ)
- (4) 健康被害救済制度における関わり方
ECDC としては、MS の健康被害救済制度に関して、積極的には関わっていない。

2. WHO 本部

- (1) AEFIs, Vaccine safety に関連する部門と情報収集における枠組み

WHO 本部においては、Department of Immunization, Vaccines, and Biologicals の Quality, Safety and Standards Team (メンバーは 4 人)が予防接種後副反応関連の責任部門である。WHO 本部では、なんらかの国際的なシステム、あるいはサーベイランスにのっつて、各国から AEFIs に関する情報を収集しているわけではなく、各国で検出された AEFIs の中で世界的な重要性を持つと判断される予防接種の安全性にかかわる事象について、Global Advisory Committee on Vaccine Safety(http://www.who.int/vaccine_safety/en/) 等を通じた責任を有している。そのような事象に関して、発生が認められた国側から要請があった場合に、WHO として技術的な支援をしている。WHO は、UNICEF とともに、機能的な AEFIs サーベイランスに資するために、加えて、重篤な AEFIs の報告を得るために、報告様式を作成し、報告を呼びかけているものの、そのような事例は非常に少ないのが現状である (http://www.who.int/immunization_monitoring/data/en/)。

WHO では、前述の UMC が 40 年にわたり、一般薬剤における副作用情報を、各国の薬剤の安全性を所管する部門から報告を受けるプログラムを有しており、日本も 1972 年にこのプログラムに加盟している。しかし、このプログラムにおけるワクチンの安全性情報収集に関しては、いくつかの制限があるため、2009 年現在、UMC において、ワクチンにおける各国の連絡窓口(focal points)があらたに設定されつつあり、多くの制限事項や問題点が今後、解決されることが期待される (<http://www.who-umc.org/DynPage.aspx>)。

(2) AEFIs における因果関係の評価・調査における取り組み

因果関係の評価・調査に関しては、AEFI Investigation、AEFI: Causality Assessment に関するガイダンスが出ている

(http://www.who.int/immunization_safety/publications/aefi/en/)。特に、因果関係の評価(Causality Assessment)は、その後の予防接種政策にもかかわる重要事項でもあり、しっかりとした枠組みの元で疫学調査が実施されることが必要であると考えている。疫学調査は、個々の事例すべてに必要とされるものではなく、重篤なものや公衆衛生的なインパクトの強いもの等に適応されるものである。WHO としては、Causality Assessment に関するトレーニングコースを実施しており、今年の5月にはバングラデシュで、その後に中国でも実施することを予定している。必要に応じて、日本などでの開催も可能である。

(3) AEFIs において模範的と考えられるシステムを有する MS

デンマーク、スウェーデン、ノルウェー、UK、カナダ、韓国

(4) 健康被害救済制度における関わり方

各国の健康保険、社会保険、さらには教育のシステムなどにも大きくかわることであり、国別の対応が求められる部分であるので、WHO としては健康被害救済制度には、積極的には関わっていない。しかし、各国独自のシステムにおいて、救済システムは持つべきと考えている。加えて、それらのシステムは可能な限り、議論の過程が公開されるべきであり、患者団体等予防接種後副反応により健康被害を受けた人々の団体からも参加を得るべきであると考えている。

D. 考察

2ヶ所の国際機関を訪問し、担当者と議論をする中で、予防接種後副反応報告および健康被害救済制度に関しては、国際機関による積極的な関与の下に実施されるというよりは、それぞれの国々の実情に合わせたシステムの構築と運用が求められていると考えられた。しかし、そのシステムの中では、基本的なサーベイランスの手法や、因果関係の評価にかかわる疫学調査の手法等に関して、国際的に、最低限のスタンダードとされるものが存在することから、トレーニング等の機会があれば可能な限り参加し、積極的にわが国のシステム・制度の充実に資する必要があると考える。さらに、今後、二つの国際機関で名前が挙げられた国々への訪問・意見交換は、具体的な予防接種後副反応システム、および健康被害救済制度における運用の実際を学ぶ機会として訪問する価値があるものとする。特に、両者から上げられたデンマークは、全国民における予防接種歴および医療に関する履歴の管理等が電子システム化されているということで、非常に興味深い。加えて、UK は国の規模と保険のシステムがわが国と類似しているといわれており、学ぶところが多いかもしれない。さらには、WHO 西太平洋地域で唯一麻しん排除を達成した韓国は、過去に大規模な麻しん予防接種のキャンペーンも実施しており、その際の副反応報告の管理等の経験を共有することも、非常に興味深いものとする。それらの国々の訪問、情報収集・意見交換に関しては、次年度以降の活動として、積極的に検討すべきものであると考える。

E. 結論

ECDC と WHO 本部を訪問し、AEFIs と予防接種後の健康被害救済制度をめぐる国際機関の取り組み、及び、加盟国の状況に対する実態を調査・情報収集した。これらに関しては、

国際機関による積極的な関与の下に実施されるというよりは、それぞれの国々の実情に合わせたシステムの構築と運用が求められていると考えられた。しかし、それらを運用する際に重要と考えられる基本的なサーベイランスや因果関係に関わる疫学調査の手法等に関しては、スタンダードと考えられるものがあり、積極的にそれらを吸収し、国内のシステムに還元するとともに、模範的であると挙げられた国々を実際に訪問し、情報収集・意見交換を行うことで、運用面に関する具体的な部分を学ぶことができるものと考えられ、次年度以降の取り組みとして、積極的に検討すべきであると考え

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表(著書を含む)

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）
予防接種後健康被害審査の効率化に関する研究

分担研究報告書

予防接種後健康被害ならびに予防接種後副反応報告と
ワクチン製剤の成分ならびにその性状に関する研究

研究分担者	落合 雅樹	国立感染症研究所・検定検査品質保証室	主任研究官
研究協力者	内藤誠之郎	国立感染症研究所・検定検査品質保証室	主任研究官
	山本 明彦	国立感染症研究所・細菌第二部	主任研究官
	片岡 紀代	国立感染症研究所・検定検査品質保証室	
	堀内 善信	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構	

研究要旨

ワクチン接種後副反応とワクチンの品質管理試験（国家検定）成績あるいはワクチン成分との関連性は多くの場合不明である。したがって、ワクチン接種後副反応とワクチンの品質管理試験成績あるいはワクチン成分との関連性を調査することで、副反応の発生に関連するワクチン側のリスク因子が明らかになることが期待される。そこで、現在定期接種に用いられるワクチンに対して実施されている国家検定の試験項目について、今後の調査および解析に用いるためのパラメータとして整理した。しかし、副反応と国家検定成績との関連性調査には、副反応情報と検定情報の連携が不可欠であり、必要な情報を関係機関等に還元できる仕組みが必要と考える。

A. 研究目的

ワクチン等の生物学的製剤は、保健衛生上特別の注意を要する医薬品として、薬事法第42条に基づき「生物学的製剤基準」（生物基準）が定められている。また、生物基準に記載されているすべてのワクチンは、薬事法第43条に基づき、検定を受けるべき医薬品として指定され、国立感染症研究所（感染研）において厚生労働大臣の定める基準（検定基準）によって国家検定が実施されている。検定基準には生物学的製剤基準の医薬品各条に定

められた試験法のうち、国（感染研）でも国家検定としてダブルチェックした方が国民に対して安全で有効な製剤を供給できると考えられる試験項目等が示されている。しかしながら、ワクチンの品質管理を目的として実施されている試験あるいはワクチン成分と接種後副反応との関連性は多くの場合不明である。そこで、ワクチン接種後副反応とワクチンの品質管理試験成績あるいはワクチン成分との関連性を調査するための仕組みの構築および評価を試みる。

B. 研究方法

現在、定期接種に用いられているワクチンに対して実施されている国家検定の試験項目を、副反応の集積あるいは新たな副反応が発生した際の関連性調査およびリスク因子の解析に用いるパラメータとして整理した。

C. 研究結果

現在、定期接種に用いられているワクチンには、ウイルスワクチンとして、不活化ワクチンのインフルエンザ HA ワクチン、(乾燥)日本脳炎ワクチン、弱毒生ワクチンの経口生ポリオワクチン、乾燥弱毒生麻疹風疹混合ワクチン(単抗原ワクチンを含む)、細菌ワクチンとして不活化ワクチンの沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合(DTaP)ワクチン、沈降ジフテリア破傷風混合ワクチン、弱毒生ワクチンの乾燥 BCG ワクチンがあり、それぞれのワクチンに対し実施されている国家検定の試験項目を資料1にまとめた。国家検定はワクチンの最終製品である小分製品のみならず、中間段階品に対しても実施されている。弱毒生ワクチンでは、製剤の性質上ウイルス等の不活化処理を製造工程中に適用することができないため外来性ウイルス等を否定するための試験、そしてウイルスの弱毒化を確認するための試験やサルを用いた神経毒力試験などが中間段階品に対して実施されているのが特徴である。国家検定の試験には、大別するとワクチンの有効性に関連した

試験項目(力価試験など)、安全性に関連した試験項目、その他同定試験などがある。これらの試験には、定性的な試験、半定量的な試験、定量的な試験があり(資料2にインフルエンザ HA ワクチンを例に示す)、半定量的な試験あるいは定量的な試験の成績はワクチン接種後の副反応との関連性を調査する際のワクチン側のパラメータになりうると考えられる。

ワクチンにおいては、特定の副反応とその原因と推定される物質との因果関係が明らかとなっている例は非常にまれであるが、DTaP ワクチン中のエンドトキシン量と接種者に見られる発熱との関係は系統的に研究され相関関係が明らかにされている。資料3に示すように、ワクチン中のエンドトキシン量と接種者の発熱率の間には有意な相関が認められ、ワクチン中のエンドトキシン量から接種者の発熱率を予測することが可能である。こうした研究により、副反応の原因因子と副反応との関連性が明らかにされることで、ワクチン製造、生物基準に生かされワクチンの品質向上に寄与することが期待される。現在のわが国の DTaP ワクチンには、ほとんどエンドトキシンが検出されない状況である。

D. 考察

ワクチン等の生物学的製剤は、安全で有効な製剤を国民に対して供給するため、生物基準が定められ、感染研においては、検定基準に従い国家検定が実施されてい

る。生物基準に記載されている試験および国家検定の実施は、ワクチンの品質の均質性保証、そして有効かつ安全なワクチン供給に貢献してきた（資料4）。しかしながら、ワクチンの品質管理を目的として実施されてきたこれらの品質管理試験成績と接種後副反応の関連性は多くの場合不明である。そこで、ワクチン接種後の副反応の集積あるいは新たな副反応が認められた際に、品質管理試験成績あるいはワクチン成分と副反応の関連性について解析することで、ワクチン側のリスク因子を評価することが可能となる。副反応とワクチンのリスク因子が明らかになれば、1) リスク因子を評価する試験法がすでに存在していれば、適切な基準値の設定（生物基準）、2) リスク因子を評価する試験法が存在しない場合、新たな試験法の開発・導入（生物基準）により、品質管理レベルの向上とそれに伴いさらに安全性の高い優れたワクチンの供給が可能となる。

しかし、わが国の定期接種後副反応の情報（①予防接種健康被害救済制度、②予防接種後副反応報告書、③予防接種健康状況調査に基づく情報）と国家検定成績を総合的に評価するシステムは、現在のところない。予防接種後副反応と国家検定成績の関連性調査には、これらの情報の連携が不可欠であり、安全性の高いワクチンの製造・品質管理の向上を目的として、必要な情報を関係機関等に還元できる仕組みが必要である。

E. 結論

ワクチン接種後副反応と品質管理試験成績あるいはワクチン成分との関連性は多くの場合不明である。安全性の高いワクチンの製造・品質管理の向上には、予防接種後副反応情報とワクチンの品質情報（国家検定成績など）の関連性調査に基づき副反応原因因子を明らかにしていくことが重要であり、今後はこれらの情報が有効に連携できる仕組みを構築する必要があると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kataoka, M., Yamamoto, A., Ochiai, M., Harashima, A., Nagata, N., Hasegawa, H., Kurata, T. and Horiuchi, Y. Comparison of acellular pertussis based combination vaccines by Japanese control tests for toxicities and laboratory models for local reaction. *Vaccine*, in press.

2. 学会発表

- 1) Horiuchi, Y., Kataoka, M., Yamamoto, A., Ochiai, M., Harashima, A., Nagata, N., Hasegawa, H. and Kurata, T. The success story of Japanese DTaP control and a further development of vaccine evaluation. 2nd World Conference on Magic Bullets (Ehrlich II), 2008.

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

ウイルスワクチン(不活化ワクチン)

インフルエンザHAワクチン (小分製品)

3.2.2 分画試験

エーテル処理によりウイルスの脂質膜成分が除去されたことを、しよ糖密度勾配遠心法によって分析して確認する試験

3.2.3 エーテル否定試験

臭覚に基づく官能試験であり、エーテル臭を残存してはならない。

3.2.4 たん白質含量試験(一般試験法)

1 mL 中 240 μ g 以下でなければならない。

3.2.6 ホルムアルデヒド含量試験(一般試験法)

0.01 w/v% 以下でなければならない。

3.2.8 異常毒性否定試験(一般試験法)

3.2.9 マウス白血球数減少試験

ワクチンからウイルスの脂質膜成分を除去することによって明らかに減少する活性を測定する試験

3.2.10 力価試験

3.2.10.1 一元放射免疫拡散(SRD)試験

ワクチンの有効成分であるHA含量を測定する試験
1株当たり 15 μ g/0.5 mL 以上でなければならない。

3.2.10.2 卵中和試験

ワクチンの免疫原性を直接測定する方法ではあるが、測定精度が低く力価の差の検定力が劣るため、現在は実施されていない。

日本脳炎ワクチン (小分製品)

3.3.2 たん白質含量試験(一般試験法)

1 mL 中 80 µg 以下でなければならない。

3.3.4 ホルムアルデヒド含量試験(一般試験法)

0.01 w/v% 以下でなければならない。

3.3.6 不活化試験

検体をマウス脳内に注射して14日間観察する。この間、いずれの動物も異常を示してはならない。

3.3.7 異常毒性否定試験(一般試験法)

3.3.8 力価試験

マウスを免疫し、産生された中和抗体をVero細胞上のブラック減少法により測定する。

3.3.1 含湿度試験(一般試験法)

3.0% 以下でなければならない。

3.3.3 たん白質含量試験(一般試験法)

3.3.5 ホルムアルデヒド含量試験(一般試験法)

3.3.7 不活化試験

3.3.8 異常毒性否定試験(一般試験法)

3.3.9 力価試験

ウイルスワクチン(弱毒生ワクチン)

経口生ポリオワクチン (中間段階)

培養細胞の試験(サル腎細胞)

3.1.3 アフリカミドリザル腎培養細胞接種試験

SV40その他の外来性ウイルスによる細胞変性を認めてはならない。

3.1.4 ウサギ腎培養細胞接種試験

Bウイルスその他の外来性ウイルスによる細胞変性を認めてはならない。

3.1.5 ヒト培養細胞接種試験

麻疹ウイルスその他の外来性ウイルスによる細胞変性を認めてはならない。

ウイルス浮遊液の試験

3.2.2.2 外来性ウイルス等否定試験

3.2.2.2.1 外来性ウイルス等否定試験—成熟マウス接種

検体をマウス腹腔内、脳内にそれぞれ注射して、いずれの動物にもリンパ球性脈絡髄膜炎ウイルスその他の外来性ウイルスによる感染を認めてはならず、かつ、動物の80%以上は生き残らなければならない。

3.2.2.2.2 外来性ウイルス等否定試験—乳のみマウス接種

検体をマウス腹腔内、脳内にそれぞれ注射して、いずれの動物にもコクサッキーウイルスその他の外来性ウイルスによる感染を認めてはならず、かつ、動物の80%以上は生き残らなければならない。

3.2.2.2 外来性ウイルス等否定試験

3.2.2.2.3 モルモット脳内接種

検体をモルモット脳内に注射して、いずれの動物にも外来性ウイルスによる感染を認めてはならず、かつ、動物の80%以上は生き残らなければならない。

3.2.2.2.4 モルモット腹腔内接種

検体をモルモット腹腔内に注射して、いずれの動物にも結核菌による感染を認めてはならず、かつ、動物の80%以上は生き残らなければならない。

3.2.2.2.5 ウサギ接種

検体をウサギ皮内、皮下にそれぞれ注射して、いずれの動物にもBウイルスその他の外来性ウイルスによる感染を認めてはならず、かつ、動物の80%以上は生き残らなければならない。

原液の試験

3.3.2 同定試験

それぞれの型特異ポリオウイルス免疫血清を用い、検体中のウイルスの型を同定する。

3.3.3 ウイルス含量試験

検体1 mLは、 $10^{7.5}$ CCID₅₀以上のウイルスを含まなければならない。
(本規定は、神経毒力試験に必要な最低含有量を示すものである。)

3.3.4 rct/40マーカ一試験

弱毒Sabin株が40℃での増殖が35～36℃での増殖に比較して著しく抑制される遺伝学的な性質を確認する試験

3.3.5 dマーカ一試験

弱毒Sabin株が低濃度炭酸水素ナトリウム寒天培地における増殖が遅れる(delayedの意)性質を確認する試験

3.3.6 神経毒力試験

サルを用いた神経毒力(病変の性質、病変の強さ、病変の拡がり並びに観察期間中の症状等)を参照ウイルスと比較する。

経口生ポリオワクチン (小分製品)

3.5.2 ウイルス含量試験

それぞれの型のウイルス含量を測定するとき、各型のウイルス含量は表示の記載と一致しなければならない。

(本規定は、神経毒力試験に必要な最低含有量を示すものである。)

乾燥弱毒生麻しんワクチン (中間段階)

原液の試験

3.3.1 染色試験(一般試験法)

グラム法により染色して標本を作り、含有細菌以外のものを認めないとき、この試験に適合とする。

3.3.3 外来性ウイルス等否定試験

3.3.3.1 動物接種試験

いずれの動物も外来性の病原体による感染を示してはならず、また動物の80%以上は生き残らなければならない。

3.3.3.1.1 成熟マウス接種試験

3.3.3.1.2 乳のみマウス接種試験

3.3.3.1.3 モルモット脳内接種試験

3.3.3 外来性ウイルス等否定試験

3.3.3.2 培養細胞接種試験

3.3.3.2.1 ヒト培養細胞接種試験

外来性ウイルスによる細胞変性を認めてはならない。

3.3.3.2.2 ニワトリ胚初代培養細胞接種試験

ニワトリ白血病ウイルスの存在を認めてはならない。また、細胞内皮症ウイルス抗原の存在を認めてはならない。

3.3.3.2.3 ニワトリ腎初代培養細胞接種試験

モルモット及びニワトリ赤血球を加えて、血球吸着の起こらないことを確認する。また、外来性ウイルスによる細胞変性を認めてはならない。

3.3.3.3 ニワトリ卵接種試験

いずれの卵にも外来性ウイルスの存在による変化を認めてはならない。

3.3.4 同定試験

試料中に含まれるウイルスが、抗麻疹ウイルス免疫血清によって中和されなければならない。

3.3.5 弱毒確認試験

遺伝的に変化しやすいウイルスの特性によって、脳炎、脳症などを引き起こす異常な毒力を持った変異ウイルスがワクチン製造中に生じていないことを確認するためのサルを用いた試験(5回)

3.3.6 ウイルス含量試験

検体0.5mL中のPFU、FFU又はCCID₅₀は、5000以上でなければならない。

乾燥弱毒生麻疹ワクチン (小分製品)

3.5.1 含湿度試験(一般試験法)

3.0%以下でなければならない。

3.5.3 力価試験

検体0.5mL中のPFU、FFU又はCCID₅₀は、5000以上でなければならない。

乾燥弱毒生風しんワクチン (中間段階)

原液の試験

3.3.1 染色試験(一般試験法)

グラム法により染色して標本を作り、含有細菌以外のものを認めないとき、この試験に適合とする。

3.3.3 外来性ウイルス等否定試験

3.3.3.1 動物接種試験

いずれの動物も外来性の病原体による感染を示してはならず、また動物の80%以上は生き残らなければならない。

3.3.3.1.1 成熟マウス接種試験

3.3.3.1.2 乳のみマウス接種試験

3.3.3.1.3 モルモット脳内接種試験

3.3.3.1.4 ウサギ接種試験

3.3.3 外来性ウイルス等否定試験

3.3.3.2 培養細胞接種試験

3.3.3.2.2 ウサギ腎培養細胞接種試験

3.3.3.2.3 ニワトリ胚初代培養細胞接種試験

3.3.3.2.4 ウズラ胚初代培養細胞接種試験

3.3.3.2.5 ニワトリ腎初代培養細胞接種試験

3.3.3.3 ニワトリ卵接種試験

3.3.4 同定試験

試料中に含まれるウイルスが、抗風しんウイルス免疫血清によって中和されなければならない。

3.3.5 神経毒力試験

ワクチン株が異常な向神経性を獲得して、サルスの脳内に接種した場合に、神経系に強い組織学的な変化を起こさようになっていないことを確認する(5回)。

3.3.6 マーカー試験

わが国で開発されたワクチンは、弱毒化にほぼ相関してモルモット及びウサギに対してその免疫原性が低下している。このことが弱毒化の*in vivo*マーカー試験に適用されている(現在は、モルモットを用いた試験のみ実施)。

3.3.7 ウイルス含量試験

検体0.5mL中のPFU、FFU又はCCID₅₀は、1000以上でなければならない。