

厚生労働科学研究費補助金  
厚生労働科学特別研究事業

# 副反応モニタリング体制の検討に関する研究

(H21ー特別 - 指定 - 023)

平成 21 年度 総括・分担・協力研究報告書

研究代表者 加 藤 達 夫

国立成育医療センター

研究分担者

楠 進

近畿大学医学部

森 島 恒 雄

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科

山 縣 然 太 郎

山梨大学医学部

工 藤 宏 一 郎

国立国際医療センター

五 十 嵐 隆

東京大学

田 代 眞 人

国立感染症研究所

岡 部 信 彦

国立感染症研究所

多 屋 馨 子

国立感染症研究所

厚生労働科学研究費補助金  
厚生労働科学特別研究事業

# 副反応モニタリング体制の検討に関する研究

(H21-特別-指定-023)

平成 21 年度 総括・分担・協力研究報告書

研究代表者	加藤達夫	国立成育医療センター
研究分担者	楠進	近畿大学医学部
	森島恒雄	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科
	山縣然太郎	山梨大学医学部
	工藤宏一郎	国立国際医療センター
	五十嵐隆	東京大学
	田代真人	国立感染症研究所
	岡部信彦	国立感染症研究所
	多屋馨子	国立感染症研究所

平成 22 (2010) 年 3 月

【研究協力者】

飯沼雅朗	日本医師会
大浜悦子	横浜市保健所
住友眞佐美	東京都福祉保健局
左合治彦	国立成育医療センター
村島温子	国立成育医療センター
齋藤昭彦	国立成育医療センター
伊藤裕司	国立成育医療センター
山口晃史	国立成育医療センター
鈴木秀和	近畿大学医学部
玉腰暁子	国立長寿医療センター
富樫武弘	市立札幌病院小児科

## 目 次

I. 総括・分担・協力研究報告書	
.....	3
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	
.....	59
III. 研究成果の刊行物・別刷	
.....	63



# I. 総括・分担・協力研究報告書

厚生労働科学研究費補助金  
(厚生労働科学特別研究事業)  
平成 21 年度 総括・分担・協力研究報告書

副反応モニタリング体制の検討に関する研究

研究代表者 加藤 達夫 国立成育医療センター総長

研究要旨：本研究は、2009 年に流行した、いわゆる新型インフルエンザワクチンの流行を鑑み、その発生状況を把握しつつ、今後すべての予防接種法の副反応のモニタリングをいかに行なうべきかを国内外の副反応情報把握システムに関し文献調査等を行い研究した。ちなみに、本邦での予防接種後副反応モニタリングの現状は、定期的予防接種に限られており、2010.3.現在、「予防接種副反応・健康状況調査検討会」が厚生労働省健康局結核感染症課に報告している予防接種後副反応報告書、集計報告書であり最新の報告書は平成 19 年 4 月 1 日～平成 20 年 3 月 31 日迄の報告書 No.14 である。

又、副反応モニタリングに関する研究と共に、新型インフルエンザワクチン、及び副反応等につき文献的に総括した。

尚、新型インフルエンザに関する全ての情報は、厚生労働省新型インフルエンザ対策推進本部事務局(医薬品局) 03-5253-1111 (内線 2085) 佐藤大作にお問い合わせ戴きたい。

## 副反応モニタリングに関して

1 研究代表者：加藤達夫、研究協力者：齋藤昭彦  
らは、諸外国の副反応モニタリングシステムに関して以下の通り研究した。

**研究要旨** ワクチンによる副反応のモニタリングシステムは各国独自のシステムが存在する。今回の新型インフルエンザワクチンに対して、各国は、既存のモニタリングシステムなどを駆使しながら、独自の対応を行ったが、国内では、初めて接種者側から国へ直接有害事象が報告されるシステムが行われた。このシステムは、海外では既に普及しており、各ワクチンに対する有害事象の現状を遅延なく把握するために、重要である。今後、他のワクチンのモニタリングにも重要な方法と考える。

### A. 研究目的

諸外国におけるインフルエンザ A/H1N1 を含めたワクチンの副反応のモニタリングシステムを調査し、今後の日本におけるワクチンの副反応モニタリングシステム構築のための参考とする。

### B. 研究方法

諸外国、特に先進国のワクチンの副反応のモニタリングシステムを過去に発行された医学雑誌、インターネット、知人からの情報などを基に、その報告のシステムの特徴をまとめた。

### C. 研究結果

(1) 通常ワクチンによる有害事象の監視システム  
先進国 5 カ国におけるワクチンによる有害事象モニタリングシステムをその法律の有無、有害事象報告者、報告の規制、特別のモニタリングシステムの有無、特

別の報告用紙の有無、有害事象の判断のためのシステムの有無、補償システムの有無について、それぞれまとめた(表1)。この表から判るとおり、報告のためのシステム、規制などは、各国で異なる。

日本においては、他国と比較しても、ほぼ、その必要なシステムの項目を兼ね備えているが、報告に関しては、医療機関から自治体への報告があり、それが厚生労働省に報告されることになっている。その報告は任意であり、義務ではない。一方、海外では、多くの場合、接種者側から国に直接報告を行うこととなっている。この利点として、国が一括してその有害事象の頻度、種類の把握を行うことによって、そのデータが逐次アップデートされるということがあげられる。その代表例として、米国のワクチン副作用報告システム(VAERS: Vaccine Adverse Event Reporting System)を紹介する。

VAERS: VAERSは、1986年に設立され、FDA(Food and Drug Administration)とCDC(Center for Disease Control and Prevention)によって共同運営されている。ワクチンによる有害事象の報告を幅広く受けることによって、既に認可されたワクチンを大規模に、かつ多様な対象に接種し、ワクチン接種後でなければ発見されない安全上の問題を調査し、有害事象の可能性のある徴候を検索することをその最大の目的としている。同時に、既知の有害事象の増減を監視すること、特定の有害事象の患者のリスクを同定すること、有害事象と関連のあるワクチンのロットの同定なども、その目的としてあげられる。このシステムには、患者、患者の保護者、医療従事者、薬剤師、ワクチン会社など、どこからでもその報告が可能である。報告されるそのほとんどが軽症のものであるが、中には、重篤な事象が含まれることもある。

(2) 新型インフルエンザワクチンにおける副反応モニタリングの現状

各国の新型インフルエンザワクチンの有害事象に対する対応をまとめた。

(ア) 米国: 通常のVAERS(前述)の強化を行い、更には、特定の接種対象者(軍人、高齢者、

小児、妊婦など)を既存のモニタリングのシステムを用いて有害事象を調査し、短期間でその報告をまとめ、現状の把握を行っている。

(イ) カナダ: 既に存在する神経疾患の登録ネットワークを通じて、ワクチン接種後に起こる神経疾患(Guillain Barre 症候群、ADEM: 急性脱髄性脳脊髄炎など)のモニタリングを実施している。

(ウ) オーストラリア: 通常の副作用報告システムに加えて、今回のインフルエンザワクチンに特別なシステムを小児科、神経内科医を中心に設置し、モニタリングを行っている。

(エ) EU: 各国によって、その対応は異なるが、妊婦のモニタリングに関しては、既存のEUにおける先天異常のネットワークシステムを用いている。

## D. 考察

ワクチンの副作用モニタリングシステムの状況はそれぞれの国々において、独自のシステムを運用している。特に重要なのは、市販後に多数の患者に接種した際に起こりうる稀な有害事象、副反応を継続的にモニターしていくことである。今回の新型インフルエンザワクチンにおいては、既存の有害事象のみならず、新しい有害事象の発生も十分考慮して、各国では、既存のモニタリングシステムを駆使し、その現状の把握に努めている。今回、日本においては、海外と同様に、国にその有害事象を全て報告するシステムを初めて導入したが、これは、新しいワクチンの起こり得る有害事象の把握には、非常に重要な方法であり、今後導入が期待される新しいワクチンの有害事象の把握にも有用であると考えられる。

## E. 結論

ワクチンの副反応のモニタリングシステムは、諸外国において異なる。報告される有害事象とワクチンとの因果関係を直接的に判断するのは困難であり、それらを包括的にモニタリングするシステムを確立することが重要である。

なし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1

# 海外諸国のワクチンによる 有害事象の監視システム

	日本	英国	ドイツ	フランス	米国
報告と調査のための法律	あり	なし	あり	あり	あり
有害事象を報告する人*	a-f	a-f	a, c, d, f	不明	a-f
報告の規制	任意	任意	義務	任意	義務
特別のモニタリングシステム	あり	なし	あり	なし	あり
特別の報告用紙	あり	あり	あり	なし	あり
有害事象の判断のためのシステム	あり	あり	なし	あり	あり
補償システム	あり	あり	あり	あり	あり

a: 公衆衛生担当の医師、b: 看護師、c: プライマリーケア担当医師、小児科医、d: 病院勤務医、e: 患者、両親、f: その他

Zanoni G, et al. *Vaccine* 2009;27: 3376-84を参考



**2** 研究協力者大浜悦子、住友眞佐美らは、行政からみたモニタリング体制の在り方を検討した。

**研究要旨** 2009年に接種が開始されたA型インフルエンザ(H1N1)ワクチンの副反応の報告体制について、行政の立場から検討を行った。副反応を診断した医師から国に直接報告する方式は、迅速に国全体の副反応発生状況を把握することが可能となる。一方で、各自治体は管内で発生した副反応について情報を得ることができないため、住民や関係機関へのきめ細かな情報提供が行うことが困難になる。今後の副反応のモニタリング体制の構築にあたっては、国と各自治体との情報共有できる報告システムとなるよう、情報提供のあり方を検討する必要がある。

#### A. 研究目的

2009年5月にわが国で初めてA型新型インフルエンザ(H1N1)(以下、「新型インフルエンザ」とする)患者が確認され、ワクチンについては2009年10月に接種が開始された。

副反応の報告方式については、従来のワクチンの副反応報告とは異なり、医療機関から国へ直接報告する方式がとられた。

ワクチン接種初年度の状況を踏まえ、今後の副反応報告のあり方について、行政の立場から検証する。

#### B. 研究方法

ワクチン接種の副反応について、従来の報告方式と比較することにより検討を行った。

#### C. 研究結果

##### 1. 従来の副反応報告

予防接種法に基づくワクチン接種後の副反応については、報告者は区市町村長とされている。健康被害の診断を行った医師の協力に基づき、区市町村が都道府県に報告を行い、報告を受理した都道府県が国に報告書を提出する。

市町村等が行う健康被害の報告については「速やかに行う必要がある」とされているが、複数の関係機関

を経由するため、現状としては、リアルタイムに国まで報告が上がらないことも少なくない。

##### 2. 新型インフルエンザの副反応報告

新型インフルエンザワクチンについては、医師(医療機関)から国に直接報告する方式が取られた。

具体的には、副反応報告基準に該当する健康被害を診断した医師は、所定の様式に必要事項を記載のうえ、厚生労働省にファクシミリで報告書を送付することとされた。報告の過程で都道府県・区市町村の関与はない。

現場の医師から厚生労働省に直接報告が上げられるため、国全体の状況が即時に把握することが可能となった。

#### D. 考察

前述のとおり、新型インフルエンザワクチンの副反応については、副反応を診断した医師から直接国に報告されるシステムがとられた。

このことについては、初めて国内で接種されるワクチンであったこと、多くの国民に短期間に接種を行うため、国として迅速に副反応の発生状況を把握する必要があったことなどから、適切な手法であったと考えられる。

しかし、都道府県、区市町村では管内で副反応事例が発生しているのかも掌握できず、住民や医療機関等への情報提供を適時・適切に行うことが困難である。

今後の副反応のモニタリング体制の構築にあたっては、国と各自治体との情報共有できる報告システムとなるよう、情報提供のあり方を検討する必要がある。情報のルートとしては、①国が把握した情報を、全国データとともに都道府県別・区市町村別データを自治体に還元する仕組み、②医師からの報告を区市町村、都道府県を経由して国にあげる仕組み、の2通りが考えられるが、それぞれの方式の特徴を考慮して、ワクチン副反応の報告システムを構築する必要がある。

なお、報告にあたっては、現在はファクシミリで報告書を送付することになっているが、今後、医療機関や国及び自治体間などで、IT機器を使用したオンラインでの報告や情報の共有の方策についても検討すべ

きである。

## E. 結論

ワクチンの副反応のモニタリング体制を構築するにあたっては、迅速に情報の集約が可能で、国と自治体が常に情報共有を行いながら、国民・医療機関等に情報提供ができるよう、十分に配慮する必要がある。

**3** 研究分担者：岡部信彦、多屋馨子らは、国内外の既存の副反応報告と新型インフルエンザワクチン副反応報告のあり方に関し以下のように研究した。

**研究要旨** わが国の予防接種には、予防接種法に基づく定期の予防接種と予防接種法に基づかない予防接種があり、予防接種後の副反応報告の体制は、それぞれ異なっている。2009年に発生したパンデミック（H1N1）2009に対するワクチン（A型インフルエンザHAワクチン（H1N1株）：以下新型インフルエンザワクチン）については、国が実施する予防接種事業として、国と受託医療機関が直接契約を結び実施された。接種後の副反応報告書（主として手書き）は医療機関から厚生労働省にFAXで直送され、厚生労働省、医薬品医療機器総合機構で集計、分析が実施された後、厚生労働省主催の委員会で詳細に検討されるとともに、報告の集計、まとめは厚生労働省のHPに迅速に公表されている。本研究班（研究代表者：加藤達夫国立成育医療センター総長）では、ワクチンとの因果関係等についての解析は実施されていないが、今回の国家事業で集積された多くの情報の中から、特に、ギランバレー症候群（GBS）や急性散在性脳脊髄炎（ADEM）を含む中枢神経系の副反応について検討する分担班、インフルエンザ脳症とワクチンについて検討する分担班、妊婦におけるワクチンの有効性・安全性について検討する分担班、副反応報告にかかる行政課題や医療現場で実地医家の先生方が直面した問題点に関して検討する分担班、諸外国の副反応モニタリング体制について調査する分担班、透析患者等基礎疾患を有する患者集団における疫学研究を実施する分担班がそれぞれ組織され、分担班毎に詳細に検討が行われている。この研究分担班では、今回の報告制度を

検証し、今後の副反応報告のあり方について検討するとともに、より良いしくみの構築について提案することを目的として検討を行った。

## A. 研究目的

わが国には定期接種およびそれ以外の予防接種（以下、定期外任意接種）が存在するため、それぞれ予防接種後副反応報告の体制も異なっている。

パンデミック（H1N1）2009（以下、新型インフルエンザ）に対するワクチン（A型インフルエンザHAワクチン（H1N1株））（以下、新型インフルエンザ（A/H1N1）ワクチン）については、これまでに経験のないA/H1N1pdmワクチン株を用いることや、短期間に多数の人に接種するという観点から、安全性の問題が発生したときに、早期に対処できる仕組みが求められていた。特に、GBS等の1970年代の米国の豚インフルエンザワクチン接種の際に見られた有害事象のような問題への早期対処が課題とされていた。

ワクチンは医薬品であることから、薬事法に基づき、接種する医療従事者に対して、国に副反応報告をする努力義務がかかっている。また、予防接種法に基づき実施される定期の予防接種（以下、定期接種）実施要領においても医療従事者等から市町村・保健所・都道府県を経由した報告制度がある。新型インフルエンザ対策においては、この二つの仕組みを一本化し、国に直接ファックスで報告することとして、迅速な収集・解析を行うことを研究班から厚生労働省に提案した。同時に、接種開始初期に可能な限り正確な副反応の発生状況を把握し、低頻度の重篤な副反応を検出する仕組みとして、万人規模で前向きな安全性調査を実施することや、副反応の報告頻度を短い期間で把握し、頻度の変化をモニターし、公表する仕組みを構築して対処するよう研究班からも提案した。

厚生労働省は、国立病院機構と協力し、接種開始時の2万例の接種後の安全性調査に着手し、また、接種事業開始からほぼ毎週、副反応報告の頻度を医療機関納入数量から得た推定接種者数を分母として公表する等の取組みを実施し、医療現場に情報を還元してきたことは、非常に評価できるものであった。かつて、こ

これまでの迅速な副反応報告の公表が行われたことはない。

また、接種事業に基づき、受託医療機関と国が直接契約を結び、副反応報告を義務づけたことにもよると思われるが、2,300 を超える副反応報告が短期間に収集されたことはこれまでになく、この情報を次の対策につなげていくために活用することが望まれることから、本検討を行った。

一方、今回、国が行った新型インフルエンザ(A/H1N1)の予防接種事業の健康被害等に関する必要な法的措置については「新型インフルエンザ予防接種による健康被害の救済等に関する特別措置法(平成21年法律98号)」により講じられているところであるが、附則第6条において、今後、予防接種の在り方等について、検討を加えることとされたことを受け、平成21年12月25日に設置された厚生科学審議会感染症分科会予防接種部会においても「予防接種に関する情報提供のあり方」が今後の課題のひとつとして挙げられており、国民への正確かつ迅速な副反応情報の提供は、被接種者あるいはその保護者が予防接種を正しく理解し、正確な情報を得た上で、感染症対策としての予防接種を選択することは、本人のみならず、周囲の者を感染症から守るという観点からも極めて重要である。更に、円滑な運用にも極めて重要と考えている。以上のことより、従来の予防接種後副反応報告体制及び今般の新型インフルエンザ(A/H1N1)ワクチンでとられた体制について整理を行い、今後の予防接種行政において必要と考えられる副反応報告の法的関与、報告方法、情報提供のあり方等について検討を行うことを目的とする。

## B. 研究方法

今般国家事業として実施された新型インフルエンザ(A/H1N1)ワクチンの接種について、国内の実施状況を検討するとともに、諸外国での実施状況を文献ならびにインターネット等の情報から収集し、その比較を行い、今後の対策に必要な検討を行った。

(倫理面への配慮)

本研究では、取り扱う情報の中に個人が特定されるような情報は基本的に含まれない。もし含まれたとして

も、それを研究の結果として含むようなことはしない。従って研究成果の公表にあたって個人的情報が含まれることはない。

万が一、個人的情報が本研究の中に含まれる場合には、それに関する機密保護に万全を期するものである。

## C. 研究結果

現行の予防接種後副反応報告体制について整理することにより、潜在する問題点等を明らかにした。

### 1. 予防接種法に基づく定期の予防接種(図1)

#### 1) 予防接種実施要領に基づく報告

- ① 実施根拠 : 予防接種実施要領
- ② 報告者 : 医療機関(主)、被接種者または保護者
- ③ 報告内容 : 予防接種後副反応報告書
- ④ 報告方法 : 図1
- ⑤ 解析手法及び情報公開 : 図1

#### 2) 薬事法に基づく報告

- ① 実施根拠 : 薬事法
- ② 報告者 : 製造販売業者(主)、医療機関
- ③ 報告内容 : 副作用・副反応報告書
- ④ 報告方法 : 図2
- ⑤ 解析手法及び情報公開 : 図2

### 2. 予防接種法に基づかない予防接種(図2)

- ① 実施根拠 : 薬事法
- ② 報告者 : 製造販売業者(主)、医療機関
- ③ 報告内容 : 副作用・副反応報告書
- ④ 報告方法 : 図2
- ⑤ 解析手法及び情報公開 : 図2

### 3. 新型インフルエンザ(A/H1N1)予防接種事業に基づく予防接種(図3-1, 3-2)

- ① 実施根拠 : 受託医療機関における新型インフルエンザ(A/H1N1)ワクチン接種実施要領
- ② 報告者 : 医療機関
- ③ 報告内容 : 予防接種後副反応報告書
- ④ 報告方法 : 図3-1, 3-2
- ⑤ 解析手法及び情報公開 : 図3-1, 3-2

### 4. 今回の新型インフルエンザ(A/H1N1)予防接種後副反応報告体制についての課題の検証

- ① 薬事法の下での副作用報告は、未知重篤の副反応をいかに的確に検出するかに重点を置いている。一般

の医薬品と異なり、ワクチンは、一般に健康な人に接種するものであることや生物学的製剤の特性を踏まえれば、安全性確保においては、既知の副反応であっても、ロット間の発生頻度の差などの評価に重要な情報となるものである。事実、問題となるアナフィラキシーについては、今回の新型インフルエンザ(A/H1N1)ワクチンでは、ロット毎の発生頻度を国際的な基準で評価する試みが行われた。予防接種においては、薬事法の副作用報告とは異なった視点で、既知の非重篤の副反応でも、一定の評価ができるように症状の定義等も標準化し、また迅速に収集すべき制度が必要である。

② 今回の報告制度においては、副作用が医薬品の使用との関連の疑いがある場合に報告を求める薬事法の報告と異なり、疑いの有無にかかわらず、関連がないと思われるものでも接種後に起きた有害事象については報告を求めている。予防接種においては米国等でも同様の報告制度としていることから、ワクチンの特性を考えると有害事象ベースでの報告制度とすることが、より諸外国との状況の比較等においても利点があるものと考えられた。

③ 有害事象ベースでの報告制度とする場合、接種期間中の他の原因による疾病等の報告が紛れ込みやすくなることから、そのような症例に対する第三者の専門家の評価が迅速にできる体制や疫学的にさまざまな原因究明を行えるような体制も課題と考えている。大量に送られる副反応報告の内容の精査や各領域の専門家への照会・評価などの実務は、日頃から副作用報告の処理のノウハウを有する医薬品医療機器総合機構が実質的に担っていた。このように医薬品行政の専門機関の関与も必要である。

④ GBS については、その報告とワクチンとの関連がありうるものかといった専門家の評価を行っていたが、接種医以外の医療機関でもワクチン接種との関連から報告がされるような周知や努力が行われる仕組みづくりが必要である。今般、厚生労働省インフルエンザ対策本部から日本医師会や病院協会を通じて事務連絡が出され、接種医療機関以外からの副反応についても報告が求められていた。搬送先の医療機関からの報告も一部届けられたが、事務連絡の効果は明らか

ではなかった。

⑤ 副反応の報告の絶対数のみならず、厚労省も、欧米各国も出荷数量から推定される接種者数からみた頻度としても評価を行っていた。このような使用者数を正確にかつ短時間で把握する仕組みは、今回は、医療関係者からの報告や医薬品卸・メーカーの協力を得て実施できたが、一般の予防接種においてこのような仕組みが構築できるかは今後の課題である。

⑥ 諸外国の予防接種後の副反応報告の制度については、文献：Zanoni G et al:Vaccine.27; 3376-3384, 2009 によれば次のとおりである。

(ア) 欧州においては、医師に法的な報告義務を掛けている国として、ベルギー、イタリア、デンマーク、スウェーデンなどがある一方、英国、フランス、ギリシャは法的な義務づけは行っていない自発報告としている。米国においては、National Childhood Vaccine Injury Act(NCVIA)により、法的に医療従事者(医師)に対して報告が義務化づけられているが、罰則はない。また、報告先については、欧州においても薬事行政機関が担う国と公衆衛生法規により、公衆衛生当局が担う場合と両者が存在しており、一定の傾向はないが、英国、ドイツ、スウェーデン等の主要国においては医薬品規制当局において副反応報告が処理されている。米国では、FDAとCDCが共同で管理する報告システム(別添資料参照:Dr. Elaine Esber(元FDA C B E R Associate Director(所長補)資料を翻訳)が存在することや、カナダでは公衆衛生当局が中心に副反応報告を処理する体制となっていることも参考になるかもしれない。

(イ) 副反応の収集については、カナダ、スイスにおいても、一般の予防接種では、地域や州単位での情報の集約、その後の国への報告が行われている(カナダ、スイス厚労省調査報告)とのことであるが、新型インフルエンザ(A/H1N1)ワクチンについては、スイスでも国への直接報告を行っていたことも参考になる。

(ウ) 米国の報告制度等においては、予防接種における医療者の過誤や、予防接種の効果がなかった場合等の情報も広く収集しており、一般的な医薬品の副作用報告とは異なる特徴があり、我が国においても予防接種施策の適切な実施のためにそのような情報が必要かど

うかの議論は必要である。

(工) あるべき副反応報告の法的な整理や組織的な整理については、外国当局でも、一様に医師等に報告を義務づけるということではなく、一定の方向性が国際的に共通のものとしてあるということではないことも今回の文献レベルでの調査でわかった。

以上のことから、今般、新型インフルエンザ(A/H1N1)ワクチンを接種するという特殊事情もあり、研究班でも最大限のモニタリングシステムを提案してきたものであり、一般の予防接種に上記の課題がすべて当てはまるものではないが、新たな制度を構築する場合は検討すべきである。

## 5. 迅速な予防接種後副反応解析システムの構築に関する検討

### (ア) 電子化報告システムの導入

① 現在の手書き報告書は、解読、集計、分析に多大な時間と労力が必要であり、迅速な集計、解析、情報公開が困難である

② 現在のところ、報告者はほとんどが主治医あるいは接種医であり、手書き報告書より電子ファイルのひな形ダウンロードと電子ファイルへの記載システムがあった方が報告にかかる負担がより少ないと考えられる。今般の新型インフルエンザ(A/H1N1)ワクチン副反応報告では、ワード画面で入力できるフォーマットをHP上に準備したが、使用している医療機関は少数であった。直接入力送信に比べれば、利便性が低く、医療機関にとっては手書き方式が使いやすかったのか、このようなフォーマットがHP上に準備されているという情報が報告医療機関に十分伝達されていなかったのかは不明であり、今後検証が必要である。

③ 電子ファイルでの報告が困難である医療従事者が報告する場合は、自治体による代行入力システムの導入

④ 電子化することで、報告基準の確認が報告者にとって容易となり、統一した基準で、また、統一した名称での報告となり、その後の集計作業が容易となる

⑤ 電子化システムに入力チェック機能を搭載することにより、入力ミスが少なくなる

⑥ 各自治体にとっては、電子化システム導入により、

手書き報告書の集積より、情報の管理ならびにその後の追跡が容易となる

⑦ 平成6年以降の過去データを電子化コンバートすることにより、情報の統合が可能となり、これまでの情報と今後の情報を一元化可能となる。

### (イ) 迅速な集計、解析、情報公開

① 電子化ファイルで届くことにより、解読が容易となり、迅速な集計、解析にもつながり、更には国民への迅速な情報公開にも資することができる

② 集計が迅速化することにより、予防接種後健康状況調査ならびに予防接種後副反応報告委員会(委員長:加藤達夫先生 国立成育医療センター総長)での議論ならびに早期開催にも寄与できる

③ 過去データとの比較検討などが迅速に可能となる  
本システムは、定期の予防接種後副反応報告のために、現在構築を実施しており、平成20年度に開催された予防接種後健康状況調査ならびに予防接種後副反応報告委員会(委員長:加藤達夫先生 国立成育医療センター総長)で紹介し、委員の総意の基に、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:研究代表者多屋馨子)で既に構築しており、平成21年度は自治体向けの説明会を開催。現在、研究班事業として、全国の自治体に対し、試行的な運用についての協力をお願いしており、改善点などについて検証を行うこととしている。

## 2. 予防接種後健康被害救済との連携

(ア) 予防接種後副反応報告システムと予防接種後健康被害救済システムとを連携したシステムの構築

① 予防接種後健康被害救済認定(分科会長:岡部信彦 国立感染症研究所感染症情報センター長)委員会での議論の迅速かつ適正化、過去情報の迅速な検索が可能となる

### (イ) 各自治体の負担軽減

① 先に提出されていることがほとんどである予防接種後副反応報告書との連携システムを導入することで、申請者の負担軽減につながることを期待される

② 各自治体(市町村特別区)にとっては、予防接種後副反応報告書ならびに健康被害救済認定に関する情報を一元化して、管理可能となることを期待される  
本システムも、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：研究代表者多屋馨子）で既に構築しており、平成 21 年度に開催された予防接種後健康被害救済認定の分科会（分科会長：岡部信彦 国立感染症研究所感染症情報センター長）で厚生労働省から紹介された。今後は、過去データのコンバート作業が必要である。

### 3. 迅速な情報送付制度の構築

(ア) セキュリティが確保された電子化情報送付システムの構築個人情報を含む電子化情報の送付にあたっては、セキュリティの確保の徹底が必須である。現在のところ、郵便、FAX が用いられているが、将来的には、これらの方法以外でよりスムーズな方法を構築する必要があると考えている。近年、個人情報を含む電子化情報のセキュリティの確保に関しては、飛躍的な技術進歩があり、定期的予防接種後副反応報告が制度化された平成 6 年当時とは比べようもない進歩である。これらの技術を搭載する方法を構築することで、予防接種後副反応にかかる報告、情報の集計、解析、救済にかかる手続き、国民への情報公開が一層迅速かつ効率化することが期待される。

### D. 考察

今回の新型インフルエンザ対策では、これまでの予防接種では得られなかった多くの情報を得ることができた。副反応報告の捕捉率を向上するには、医療関係者に報告を法的に義務づけることも一つの手段であるが、医療関係者の負担や業務状況も考慮し、法規制を行わなければならないものなのかも含めて、慎重な検討が必要と考えられる。予防接種の副反応報告を薬事規制の下で行うか、公衆衛生施策の中で行うかについても、諸外国でもさまざまな形態があり、一様ではない。予防接種においては、一般的な医薬品と異なる特性から報告範囲等についても薬事規制と異なる対応がありうるものであり、薬事規制とは別の報告制度を構築するか、薬事規制においても予防接種の特性を踏まえた報告基準等をもうける必要があることには変わりはない。また、データの整理・調査については、公衆衛生部局のみで処理することは、今回の新型インフルエンザ (A/H1N1) ワクチンにおいても困難との状況と聞いており、医薬品当局の協力は必要であろう。

一方で、医療機関から厚生労働省への直接報告となったため、自治体に副反応報告が届くのが厚生労働省より遅くなるという問題点も指摘された。予防接種法に基づく定期的予防接種に関しては、医療機関等からの報告は実施主体である市区町村にまず報告された後、保健所、都道府県から厚生労働省への流れが構築されている。

また、諸外国においても取り扱いが明確ではないが、今回の新型インフルエンザ (A/H1N1) ワクチンに限らず、すべての予防接種後副反応の解析について共通して言えることは、副反応報告頻度の母数の把握は不可欠であり、接種者数が迅速に把握できるよう、医療機関や自治体から接種者数に関わるデータや接種者の属性がわかる情報の提供が受けられる仕組みの検討も必要である。

これらについて、法的・組織的なあり方については、我が国の状況に即して検討するべきであると考えますが、今回の新型インフルエンザ (A/H1N1) ワクチンの予防接種事業において得られた貴重な経験を踏まえて、ワクチンの国際化も視野に入れ、報告内容においても国際的な評価が可能となる現実的な仕組みを構築する必要がある。

以上より、現行の副反応報告体制に潜在している問題点は以下のように考えられる。現在、主として紙媒体による報告であるため、手書きの報告書の解読には多大な時間と労力がかかり、解析に必要な集計、作図作業には手書きの情報を一旦、電子化する作業が必須となる。新型インフルエンザ (A/H1N1) ワクチンのように、情報の緊急性を求められる事例として、国への直接報告の仕組みが実施され、情報の取りまとめや公表も週単位で実施したものであったが、情報が国等に迅速に集約される仕組みを検討することが必要である。都道府県や自治体の状況把握をも考慮しつつ、電子化を含め、迅速に報告が送付できる仕組みの構築が課題である。スイスにおいては、今回の新型インフルエンザ (A/H1N1) ワクチンに対しては、ウェブブラウザを用いた報告システムを導入していた。

今後の予防接種後副反応報告体制を考えた時、接種者数を迅速に把握する仕組みの構築が喫緊の課題である。今回の新型インフルエンザ (A/H1N1) ワクチン



の副反応解析では、まず、迅速に情報が収集可能な出荷数を分母として副反応報告の頻度について解析が行われたが、出荷数は接種者数に比べて明らかに多いため、実際の副反応頻度より低く見積もってしまうという欠点がある。しかし、実際の被接種者数の情報の収集は、数ヶ月遅れて報告されるため、正確な副反応の頻度を計算するには、一定の期間が必要となった。ワクチンは生物由来製剤であることから、行政指導に基づきすべてバーコードが入っている。今回の医療機関納入数量等の迅速把握も、このバーコードが大きく貢献した。現在のところ、医療機関内では誤投薬防止などの医療安全目的で使うことになっており、接種数の把握にはこのバーコードは活用されていない。設備投資が必要になることからすぐの実施は困難と考えるが、医療機関においても、効率的な接種数量の把握に、製品に添付のバーコードの活用なども検討してみてもどうかと考える。接種者数を迅速に把握するシステムを構築することは、副反応の頻度を正確に把握するという目的以外にも、予防接種率を迅速に把握する事につながり、わが国の感染症対策を考える上で極めて重要な課題であると考えている。海外では既に導入されている国もあるが、接種医に負担をかけること無く被接種者の情報が迅速に把握できるシステムの構築が必要である。今後は、上記に記載したように、スイスの様にセキュリティに万全の体制を構築したウェブベースでの報告システムが導入されることが期待される。現行の定期接種後の副反応報告体制と定期外接種（任意接種）後の副反応報告体制は、図 1、図 2 に示したように、その流れは大きく異なっている。また今回導入された新型インフルエンザ（A/H1N1）ワクチン接種後の副反応報告は図 3-1、3-2 に示したように、それぞれの体制を取り入れた形で始まったが、課題も明らかとなった。利点と欠点を把握し、わが国の予防接種政策に寄与できるようなしくみの構築が必要である。現在、予防接種法に基づく定期予防接種後副反応報告については、厚生労働省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「予防接種後健康被害審査の効率化に関する研究（研究代表者多屋馨子）」において、紙媒体から電子化したファイルでの報告体制について、検討を進めているところ

である。報告の送付の流れ（郵送）の効率等の面で課題が残るものの、報告された副反応に関しては、それを集計解析するシステムを平成 20 年度に構築した。今年度は実際の試用とともにシステムの改築を実施しているところであり、構築した新規システムが、データの集積・解析の面から効率化が図れることを期待したいが、今回の分担研究では、その経験もふまえて、考察した。

## E. 結論

従来の予防接種後副反応報告体制との比較を行うことで、わが国の予防接種後副反応報告体制の見直しを図る施策を提案する。予防接種後副反応報告は、迅速に報告されること、迅速に解析されること、迅速に国民に情報提供されることが最も重要である。迅速に情報が開示されることで接種医のみならず被接種者が正確な情報を十分に認識してから予防接種を受ける体制が構築される。

そのためには、接種者数、副反応報告が迅速に把握できる電子化システムの構築が喫緊の課題であり、これらが導入されることによってわが国の予防接種で予防可能な疾患の感染症対策に大きく寄与することが期待される。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

# Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)

## Vaccine Adverse Events

- The Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) is a national vaccine safety surveillance program co-sponsored by the Food and Drug Administration (FDA) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC).
- The purpose of VAERS is to detect possible signals of adverse events associated with vaccines. VAERS collects and analyzes information from reports of adverse events (possible side effects) that occur after the administration of US licensed vaccines.
- Reports are welcome from all concerned individuals: patients, parents, health care providers, pharmacists and vaccine manufacturers.

## **VAERS Overview**

- The Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) is a valuable tool for post-marketing safety surveillance (monitoring after a product has been approved and is on the market). Although extensive studies are required for licensure of new vaccines, post-marketing research and surveillance are necessary to identify safety issues that may only be detected following vaccination of a much larger and more diverse population. Rare events may not come to light before licensure. Sometimes an event is noted, but the evidence may not be adequate to conclude that a noted event is due to the vaccine.

## **VAERS Overview**

- VAERS is a program created as an outgrowth of the National Childhood Vaccine Injury Act of 1986 (NCVIA) and is administered by the Food and Drug Administration (FDA) and Centers for Disease Control and Prevention (CDC). VAERS accepts reports of adverse events that may be associated with U.S. licensed vaccines from health care providers, manufacturers, and the public. The FDA continually monitors VAERS reports for any unexpected patterns or changes in rates of adverse events.

## **VAERS Overview**

- The report of an adverse event to VAERS is not proof that a vaccine caused the event. More than ten million vaccinations per year are given to children less than one year old, usually between 2 months and 6 months of age. At this stage of development infants are at risk for a variety of medical events and serious childhood illnesses. These naturally occurring events include fevers, seizures, sudden infant death syndrome (SIDS), cancer, congenital heart disease, asthma, and other conditions. Some infants coincidentally experience an adverse event shortly after a vaccination. In such situations an infection, congenital abnormality, injury, or some other provocation may cause the event. Because of such coincidences, it is usually not possible from VAERS data alone to determine whether a particular adverse event resulted from a concurrent condition or from a vaccination - even when the event occurs soon after vaccination. Doctors and other vaccine providers are encouraged to report adverse events, whether or not they believe that the vaccination was the cause. If the VAERS data suggest a possible link between an adverse event and vaccination, the relationship may be further studied in a controlled fashion.

## **VAERS Overview**

- Analyzing VAERS reports is a complex task. Children are often administered more than one vaccine at a time, making it difficult to know which vaccine, if any, may have contributed to any subsequent adverse events. While about 85% of adverse events reported to VAERS are minor (such as mild fevers or redness and swelling at the injection site), the remaining 15% describe more serious events. The more serious events include hospitalizations, life-threatening events, and deaths. As part of the VAERS program, FDA reviews the deaths and serious reports weekly, and conducts follow up. In some cases, certain vaccines and potentially associated symptoms will receive more intense follow up.

# VAERS Overview

- In addition to analyzing individual VAERS reports, the FDA also analyzes patterns of reporting associated with vaccine lots. Many complex factors must be considered in comparing reports between different vaccine lots. More reports may be received for a large lot than for a small one simply because more doses of vaccine from the large lot will be given to more children. Some lots contain as many as 700,000 doses, while others as few as 20,000 doses. Similarly, more reports will be received for a lot that has been in use for a long time than for a lot that has been in use for a short time. Even among lots of similar size and time in use, some lots will receive more reports than others will simply due to chance. The FDA continually looks for lots that have received more death reports than would be expected on the basis of such factors as time in use and chance variation as well as any unusual patterns in other serious reports within a lot. If such a lot is detected, further review is conducted to determine if the lot continues to be safe for use, or if additional FDA actions are needed.

## What is VAERS?

- VAERS is a national vaccine safety surveillance program created as an outgrowth of the National Childhood Vaccine Injury Act of 1986 (NCVIA) and is administered by the Food and Drug Administration (FDA) and Centers for Disease Control and Prevention (CDC). VAERS collects and analyzes data from reports of adverse events following vaccination.
- Since 1990, VAERS has received over 123,000 reports, most of which describe mild side effects such as fever. Very rarely, people experience serious adverse events following immunization. By monitoring such events, VAERS helps to identify any important new safety concerns that otherwise may not come to light before licensure.

## Who can report to VAERS?

- Anyone can report to VAERS. VAERS reports are usually submitted by health care providers, vaccine manufacturers, vaccine recipients (or their parents/guardians) and state immunization programs. Patients, parents, and guardians are encouraged to seek the help of a health-care professional in reporting to VAERS.

## Why should I report to VAERS?

- VAERS is a valuable tool for post-marketing safety surveillance. Each report provides valuable information that is added to the VAERS database. Complete reporting of post-vaccination events supplies public health professionals with the information they need to ensure the safest strategies of vaccine administration.