

A. 研究目的

定期接種後健康被害救済申請は、市町村、特別区、保健所、都道府県を経由して厚生労働省に提出されるが、審議には時間がかかる。また、予防接種後副反応報告は、接種医、主治医、被接種者及びその保護者から市町村特別区、保健所、都道府県を経由し厚生労働省に送付されるが、多くの組織を経由しながら集計や解析が行われる上に、紙媒体での作業であるため、時間と労力が必要である。さらにこの2つのシステムは連携されておらず、我が国における予防接種後の健康被害救済は定期接種であっても非常に時間がかかり、解析しにくいシステムとなっている。

予防接種が真の効果を発揮するには高い接種率の達成が必要であるが、そこには安全性の担保が不可欠である。現在使用されているワクチンはいずれも非常に安全性が高いものの、ワクチンの性質上副反応事例が生じることがある。この事例としては少ないものの、ワクチン政策を発展させていく上で無視できないのがこの分野の特徴である。現行のシステムでは、様々な弊害があり、ワクチン後進国と揶揄される一因となっている。よりよいワクチン政策実現のために不可欠な予防接種後健康被害救済システムについて、世界でも有数の福祉国家であり、ワクチン政策も進んでいる北欧の2カ国（デンマーク、フィンランド）を訪問し、情報収集、調査を行った。

ところで、予防接種が真の効果を発揮するには高い接種率の達成が必要であるが、そこには安全性の担保が不可欠である。現在使用されているワクチンはいずれも非常に安全性が高いものの、ワクチンの性質上副反応事例が生じることがある。事例としては少ないものの、ワクチン政策を発展させていく上で無視できないのがこの分野の特徴である。前述した我が国の現行のシステムでは、様々な弊害があり、ワクチン後進国と揶揄される一因

となっている。そのため、よりよいワクチン政策実現のために不可欠な予防接種後健康被害救済システムについて、海外での予防接種後健康被害救済方法の情報収集も、現在構築中のシステムをより良いものにするための情報として必要とされている。今回は世界でも有数の福祉国家であり、ワクチン政策も進んでいる北欧の2カ国（デンマーク、フィンランド）を訪問し、情報収集、調査を行った。また、隣国である韓国を昨年度に引き続き訪問し、特にパンデミックインフルエンザワクチンキャンペーンに伴う接種後健康被害に対する情報探知や対応の状況について情報収集を行った。過去2年において本研究で収集した米国、韓国や、今回の調査の情報から、我が国における副反応対応システムの構築に資することを目的とする。

B. 研究方法

平成22年8月15日から20日の6日間にわたり、デンマークコペンハーゲン市 The State Serum Institute (SSI) の Dr. Steffen Glismann およびフィンランドヘルシンキ市 The National Institute for Health and Welfare (THL) の Dr. Juhani Eskola をインタビューし、それぞれの国の予防接種プログラムの説明と、それぞれの部署が担っている役割、そして副反応事例の報告、サーベイランスのシステムと、その活用方法について情報を収集した。韓国では11月3日から5日の3日間にわたり、Korean CDC の National Immunization Program (NIP) に所属する、Dr. KyungMin Song および Dr. YoungJune Choe にインタビューを行い、パンデミックインフルエンザ (H1N1 2009) ワクチンキャンペーン後の状況、麻疹ワクチンを用いた麻疹対策の状況などについてインタビューを行った。

(倫理面への配慮について)

本調査は、被接種者や被害救済申請者等に関する個人情報扱わないため、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) デンマーク

デンマークは人口約 526 万人、首都コペンハーゲンにもつ北欧の国である。国の予防接種プログラムは図 1 のようになっている。デンマークでは法律上全てのワクチンはすべて SSI からワクチンプログラムに供給されることになっている。いくつかのワクチンは SSI で、それ以外は SSI が購入してプログラムに供給する。いずれにしてもデンマークの子供たちは同一のワクチンを接種している。接種率は非常に高く、ほぼすべての子どもたちがワクチンを接種している。臨床医はワクチンを提供してもらう代わりに、接種状況などデータを SSI に返す仕組みになっている。ワクチンの副反応に関する情報は Institute for Rational Pharmacotherapy 内にある Medicines Agency の Consumer Safety Division が取りまとめている。情報の流れは図 2 のようになっている。臨床医、あるいは被接種者がオンラインで副反応の情報を報告する。医療従事者と被接種者ではフォームが違い、また 医療従事者は新しいワクチンについては 2 年間疑い例も含め報告義務がある (2 年後からは重症例のみ)。提供されたデータは、その正確性、信憑性などの評価を含め、クリーニングされたのち副反応と認定されたものに関しては Medicines Agency のデータベースに登録、管理される。このデータベースから企業や EU、WHO などへデンマーク国内で起こっている副反応情報が提供されている。毎年おおよそ年間 350 件 (医師からは約 15%) の報告があり、2009 年は 36% については Medicine Agency がワクチン接種後の副反応

と認定し補償金を支払っている。デンマークでは税金が 50%、消費税 25% となっており、支払われた補償金はこの財源から捻出される。デンマークのワクチン副反応データベースで特記すべきことは、このデータベースが他のデータベースとリンクしていることである。これは、Personal Identification number (CPR) と呼ばれる登録番号を国民全員が持っているために実施可能となっている。CPR システムは 1968 年から運用されており、この制度に登録しないと予防接種や社会保険、医療保険といった公的サービスを無料で受けられない。このため、ほぼ全員が CPR システムに登録されている。CPR を用いたデータベースのつながりの様子を図示した (図 3)。このように CPR によって SSI の予防接種歴のデータと Medicines Agency の副反応データベースが連結され、これにより副反応を呈した人とワクチン接種状況がリンクできる。また、特定のワクチンに関する副反応との関連の有無や、副反応の早期探知と介入、対策にも役立っている。数年前にワクチンに含まれるチメロサルと自閉症の関係が疑われた際に、全く関係がない、と世界に先駆けて証明したのはデンマークのこのシステムであった。

2) フィンランド

デンマークは人口約 513 万人、首都をヘルシンキにもつ北欧の国である。国の予防接種プログラムは図 4 のようになっている。ワクチン事業は Ministry of Social Affairs and Health の責任によって規定されているが、THL がワクチンの購入、運営、実施を取り扱う。フィンランドは 100% 輸入に頼っており、National Immunization Program に含まれているワクチンは無料、接種率は 95% 以上となっている。ワクチンはおもにウエルベビークリニックに含まれている Primary Health Care Center で Public Health Nurse (PHN) に

よって接種されている。

フィンランドの副反応事例の報告システムを図5に示す。ワクチン接種をしているPHNからTHLに報告がなされ、データベースに登録される。それ以外(被接種者、企業など)からの副反応情報はMedical Agencyにあるデータベースに登録される。この2つのデータベースは連結されてはいないものの、THLとMedical Agencyの間で頻繁に情報交換が行われている。なお、2つのデータは最終的に保健省に報告される。また、これらのデータで異常を感知すればactive surveillanceも行われる。直近の例でいえば、新型インフルエンザワクチンとナルコレプシーの関連性についていち早くシグナルを感知し、調査に取り掛かった例がある。このような重要な副反応事例に関しては必ずEurope Medical Agency (EMA)に報告することになっている。

THLに報告された情報の更なる調査はTHL内Vaccine Safety Unitが行っている。収集する情報としては、個人情報(国民総背番号制)、病院、health care centerからの情報の整理、投与から発症までの時間、医師に連絡を取り臨床所見などである。これらの情報を総合的に考慮し、ワクチンによる副反応であると判断された場合は補償金が支払われる。補償金は保険会社が組織するInsurance Poolから支払われる。このpoolにはワクチンメーカー(企業)も参加している。毎年約1000例の報告があり、その中で4-7%が重症なものである。結果は必ずウェブに掲載される。

3) 韓国(パンデミックインフルエンザ(H1N1 2009) ワクチンキャンペーンを中心に) 2009年度に韓国を訪問し、韓国の予防接種安全性管理体制は以下の4つより構成されていることを学んだ(図6)。すなわち、迅速対応システム(rapid response system)、AEFIサーベイランスシステム、AEFI調査チーム、予

防接種被害補償システム(Vaccine Injury Compensation System)の4つである。ちなみにAEFIの報告は1994-2004年(麻疹排除キャンペーンのために数百ドーズのMR(麻疹風疹)混合ワクチンが接種された2001年を除き)までは年間50例以下であったのに、2005年より数百件まで増加しているが、これは同年のオンラインの報告システムの導入以降によるものと考えられ、一般の方による参加を多く反映していると考えられる。韓国における予防接種後副反応(AEFI)報告率については(図7-8)、2009年にBCG後のAEFI報告が著明に減少したこと状況はあったが、その例外に大きな傾向は無かった。

韓国におけるパンデミックインフルエンザ

(H1N1) ワクチンキャンペーンの評価については、以下のとおりである。KCDC(韓国疾病予防センター)においては、臨時のワーキンググループおよびアドバイザリーグループ

(ACIP)を形成し、それぞれの分野において対応を分業した。すなわち、management, information, vaccine, program, およびAEFI(予防接種後副反応)である(図9)。認識された課題および取られた対応について述べる(図10)。異なるグループに異なるニーズがあるため、ACIPはワクチン接種に優先順位を付けた。ワクチン生産に関連するワクチンの供給および接種は別の課題であったとのことである。そのため、オンラインの予約システムを従来のワクチン登録システム

(on-line appointment system coupled with immunization registry system)を開発していた。この新しいワクチンに対する市民の不安を払しょくするために、市民との積極的なコミュニケーションをワクチンの安全性およびAEFI管理について図った。短期間での大規模なキャンペーンへの対応となるために、全国のプライベートクリニックおよび病院との

協力関係を構築した。結局、2010年3月時点で、計14,514,000人がパンデミックインフルエンザワクチンの接種を受けた。これは、購入されたパンデミックインフルエンザワクチンの58%に相当する模様である。

本キャンペーンにおけるAEFIのモニタリングについてのまとめを図11に示す。すなわち、異なる2つのサーベイランスシステムを設置した。パッシブサーベイランスについて、患者あるいは医師はどのようなAEFIもインターネット、電話、手紙等を遣って報告出来る。このシステム自体は長年に渡りセットアップされてきたものである。加えて、電話調査により27,000人の接種を受けた者を対象にしたアクティブサーベイランスを実施した。結果として、2,586例のAEFIがパッシブサーベイランスを通して報告され、10万人あたり17.87例のAEFIの累積報告率となった。23例の重症例があり、これにはワクチンに関連して2例のギランバレー症候群(GBS)を含む。10例の死亡、3例の流産、5例の死産の報告もあったが、これらの例はワクチン接種には関係ないものと判断された。様々な症状の中で、発熱および頭痛が最も頻度の高いAEFIの報告であった(図12)。アクティブサーベイランスについては、27,000人のワクチン既接種者について調査され、AEFIの報告率は6.3%であった(図13)。さらに、GBSに対する定点サーベイランス(を行った。全国87か所の3次医療機関である。神経医と小児科医によるネットワークが構築さ、2009年5月から2010年5月の間に運用された。2例のGBS患者が確定し、16例が疑い例となった。

D. 考察

1) および2): 北欧の2カ国、デンマークとフィンランドにおける予防接種制度、副反応サーベイランス、および予防接種後健康被害救済システムについて調査した。両国とも人

口500万人程度と比較的小さく、また国民総背番号制が社会システムに浸透し、様々な情報が入手しやすいという特徴はあるものの、両国にはワクチンに関する専門家による委員会の議論に基づいたワクチン政策が存在し、国策としてのワクチン無料接種、明確な補償制度の存在、ワクチン副反応専用のサーベイランスの運用など見習う点は多いと感じた。特に、予防接種後健康被害救済システムに関しては、専門の担当機関が存在し、ありとあらゆる方面からの情報を収集し、データベースで管理された上で解析とその結果に基づく介入策、補償を行っていた。

特筆すべきは、両国とも、このサーベイランスシステムの存在により、正確に副反応の発生状況を把握していると共に、異常な事象の集積や、リサーチクエスションが生じた場合に即座にこのデータベースを用いて情報を解析し、結論を出している点である。前述したように、チメロサルと自閉症の関連が世界的に大きく取り上げられた際に、このデータベースを用いて、即座に無関係であるというエビデンスを提示したのはデンマークであった。フィンランドでは、ちょうど我々が訪問していた際に、新型インフルエンザワクチン接種後のナルコレプシーの出現頻度が異常に高い、と注意喚起と事実調査をするという会見を開いていた。これは、毎年ワクチン接種後のナルコレプシーの発生頻度のベースラインが把握され、かつこの症状を呈した人が直前にどのようなワクチンを接種しているか、というデータあるからこそできる対応である。両国とも国策として無料でワクチン接種を行っており、ワクチンにより疾患をコントロールすると同時にそれに伴う副反応も監視する姿勢がこのシステムの根底にあるとデンマークで面接した方の一人がおっしゃっていた。フィンランドでは、異常を探知した事例に関しての調査結果を必ずウェブサイトに掲示し

ている。国民が安心してワクチンを接種できる、という意味においても、この副反応のデータベースの存在は大きいと考えられた。

3) 韓国における臨時のパンデミックインフルエンザワクチン接種キャンペーンの状況は特筆すべき程混乱もなく、また、AEFI のモニタリングも整然と行われ、得られた情報は極めて精度が高いと考えられた。厚生労働省のホームページからの情報を参照すると

(<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000000n6tv.html>) と、わが国では、2009年10月19日から2010年6月30日までの間に、国産ワクチンについて2280万ドースが接種された。このうち、可能性のあるAEFIについては2,428例(0.01%)で、416例の重症例(0.002%)がいたとされる。このうち、133例の死亡の報告があるものの(0.0006%)、これらは単にパンデミックインフルエンザワクチンを接種後に死亡したというもので、ワクチンに由来すると考えて良いものが何例あるのか不明である。このような精度の低い情報が厚生労働省ホームページに掲載されており、韓国のそれと大きな違いとなっている。韓国では、調査時(2010年11月)に初めてワクチンに由来した、死亡の可能性の高いAEFI例について議論がKCDC内で行われている状況を目の当たりにし、一例一例のAEFIの可能性のある重症例の原因究明、カテゴリー化に明確なポリシーが感じられた。この違いは、AEFIが報告された際の対応が、迅速な調査については実地疫学専門家も含めた対応や、長期的な調査についての方針等が明確に規定され、遵守されていることが大きいと考えられる。これらは、既存のAEFIへの対応体制の構築があったことによりなせる業であり、通常時にどのような体制が行われているかが重要である。わが国におけるパンデミックインフルエンザワクチン接種時の非常に混乱した状況と対照的であり、大いに参考にすべきであ

る。これは、インターネットを用いた予約システムが確立し、およびワクチン接種などの健康情報が直ちにウェブ上の個人ページで参照可能である状況と無縁ではない。すなわち、個人のID番号による情報提供システムの利益が大きく影響していると考えられる。わが国においては個人情報保護の名のもとで、大きく情報の提供や検索に制限がかけられている。しかし、利益と不利益を今一度、検討すべき状況にあるのではないかと考えるものである。

E. 結論

予防接種制度が進んでいる、といわれているデンマーク、フィンランド、韓国で予防接種後健康被害サーベイランス、データベースについて、特に韓国についてはパンデミックインフルエンザワクチン接種キャンペーン後のAEFI調査体制について調査した。いずれも予防接種歴などとともに副反応のデータがデータベースとして管理されているため、AEFI発生時においてすぐに評価、解析ができ、安全対策、介入策が実施できる環境が整っていた。国民が安心して予防接種を受けるために必要不可欠なシステムであると考えられた。これらの国々から学ぶべき点は大きく、今後も引き続いた情報収集が必要である。

謝辞：デンマークのThe State Serum Institute (SSI)のDr. Steffen Glismann、フィンランドのThe National Institute for Health and Welfare (THL)のDr. Juhani Eskola、韓国のKorean CDC/National Immunization Program (NIP)のDr. KyungMin SongおよびDr. YoungJune Choeに心より感謝を申し上げる。

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

<以下、図表>

	DTaP ¹	Hib ²	IPV ³	PCV7 ⁴	MNR ⁵	HPV ⁶	dTaP ⁷	HepB ⁸
At birth								Yes ⁹
3 months	Yes	Yes	Yes	Yes				
5 months	Yes	Yes	Yes	Yes				
12 months	Yes	Yes	Yes	Yes				
15 months					Yes			
4 years					Yes			
5 years			Yes ¹⁰				Yes ¹¹	
12 years					Yes ¹²	Yes ¹³		

図1 デンマークの予防接種スケジュール (0-12歳)

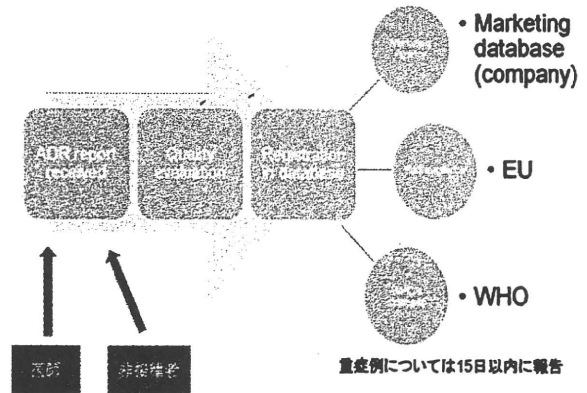


図2 デンマークにおける副反応データの流れ

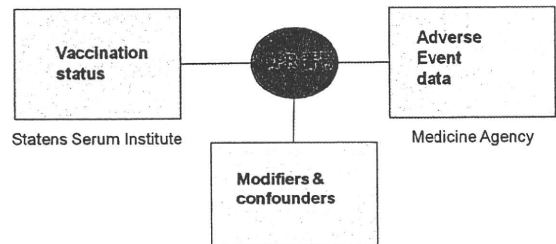


図3 デンマークにおける副反応データと他のデータとの関係。CPR番号で連結されている

	DTaP ¹	Hib ²	IPV ³	MMR ⁴	dtap ⁵	RTV ⁶	BCG ⁷
At birth							Yes ⁸
2 months						Yes ⁹	
3 months	Yes ¹⁰	Yes ¹¹	Yes ¹²			Yes ¹³	
5 months	Yes ¹⁴	Yes ¹⁵	Yes ¹⁶			Yes ¹⁷	
12 months	Yes ¹⁸	Yes ¹⁹	Yes ²⁰				
14-16 months				Yes ²¹			
4 years	Yes ²²		Yes ²³				
6 years				Yes ²⁴			
14-15 years						Yes ²⁵	

図4 フィンランドの予防接種スケジュール (0-15歳)

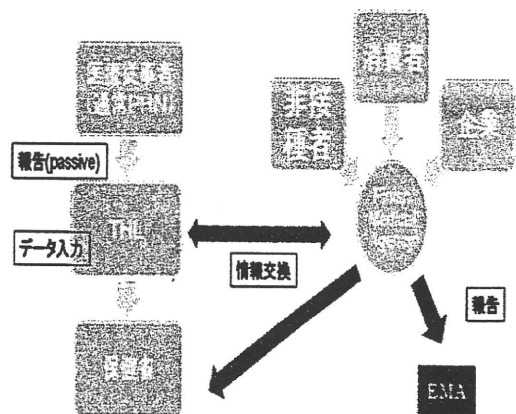


図5 フィンランドにおける副反応データの流れ

Structure of Vaccine Safety Management in Korea

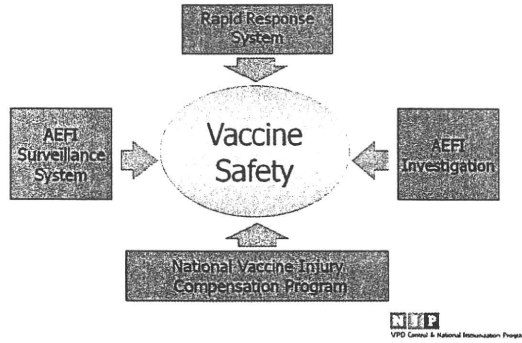


図 6 韓国における予防接種の安全性に関する 4 つの柱

AEFI reporting rates in Korea

Vaccines	2006			2007.6		
	dose	No.	% *	dose	No.	% *
BCG	336,700	400	118.80	177,712	122	68.65
HBV	1,782,968	14	0.79	899,167	3	0.33
DTaP/Polio	3,110,764	89	2.86	1,750,186	44	2.51
MMR	787,797	17	2.16	558,976	8	1.43
JEV	1,422,615	30	2.11	1,036,162	31	2.99
HFRS	212,596	2	0.94	26,343	1	3.80
Typhoid	200,042	0	0.00	115,422	1	0.87
Influenza	6,426,902	65	1.01	245,719	4	1.63
Others	1,838,088	18	0.98	1,093,097	22	2.01
Total	16,118,472	635	3.94	5,902,784	236	4.00

* per 100,000 population

図 7 韓国における AEFI 報告率 (2006-07 年 6 月)

AEFI report rate in Korea

Vaccine	2008			2009		
	No. doses	Report	Rate	No. doses	Report	Rate
BCG	344,199	143	41.55	337,322	35	10.38
HepB	1,833,672	17	0.93	1,977,094	23	1.16
DTaP/Polio	3,493,301	93	2.66	3,574,771	65	1.82
MMR	885,163	9	1.02	875,326	11	1.26
JEV	1,610,873	38	2.36	1,772,079	32	1.81
Td	398,401	2	0.50	506,894	4	0.79
Varicella	392,469	3	0.76	404,481	4	0.99
HFRS	223,771	1	0.45	257,116	0	0
Typhoid	190,397	3	1.58	178,206	1	0.56
Influenza	7,313,057	49	0.67	5,708,250	66	1.16
Others	1,869,856	49	2.62	2,266,875	30	1.32
계	18,555,159	407	2.19	17,858,414	271	1.52

• Report rate: no. of report per 100,000 doses used
• 2009 data except for H1N1 vaccination

図 8 韓国における AEFI 報告率(2008-09 年)

Organizational Structure for Immunization Campaign

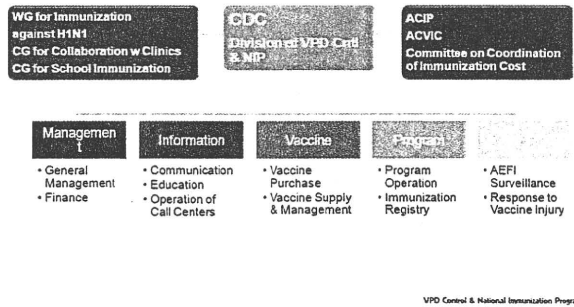


図 9 予防接種キャンペーン組織図 (韓国)

Challenges & Actions taken

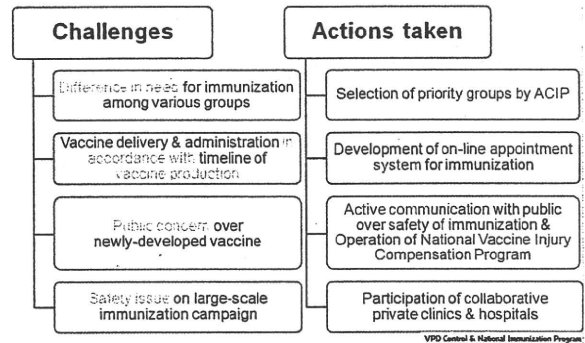


図 10 課題と取られた対応

The process of AEFI reporting

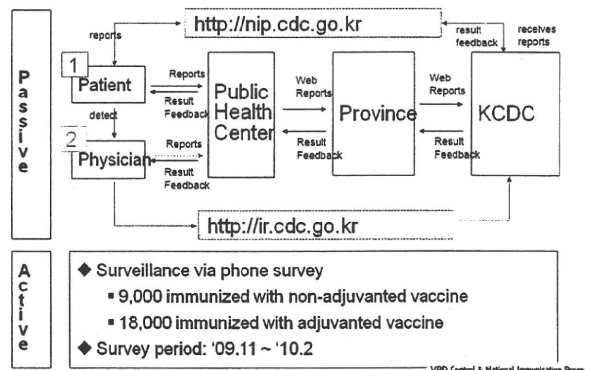
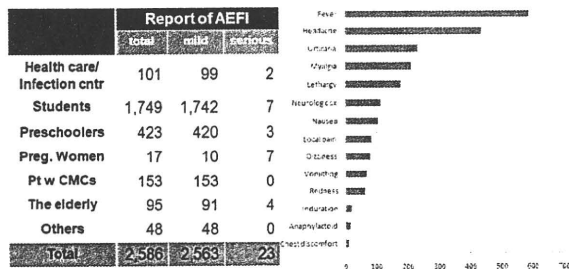


図 11 パンデミックインフルエンザワクチン接種キャンペーンにおける AEFI モニタリングのプロセス (韓国)

AEFI surveillance: Passive

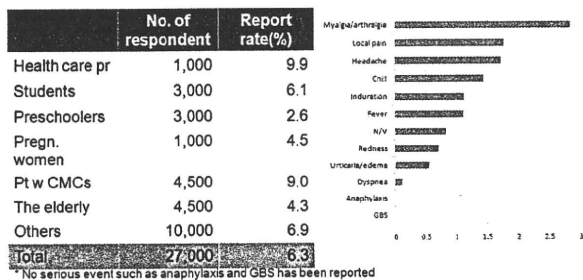


- Cumulative report rate of AEFI: 17.87 / 10m
- Investigation of serious AEFI cases
 - Related to vaccination (2): GBS (16/M, 35/M)
 - Not related to vaccination (21): including 10 deaths & 3 abortions / 5 stillbirths

VPD Control & National Immunization Program

図 12 韓国 AEFI サーベイランス (受動的)

AEFI surveillance: Active



* No serious event such as anaphylaxis and GBS has been reported

VPD Control & National Immunization Program

図 13 韓国 AEFI サーベイランス (能動的)

厚生労働科学研究補助金 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

米国における予防接種後副反応事例報告の収集
~2010年 VAERS に関わる文献情報~

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)

研究要旨 現在、本研究班においては、予防接種後副反応報告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、米国における VAERS(Vaccine Adverse Event Reporting System : 米国の予防接種後副反応における受け身のサーベイランスシステム)に関連して報告された文献情報を検索し、情報収集することで、我が国で構築中のシステムの充実、およびそのシステムの将来的な運用の発展に資することを目的とした。2008年および2009年に続き、2010年に PubMed において掲載された論文のうち、“VAERS”を含むものを検索し、閲覧・情報収集を行ったところ、2010年は7報が公開されていた。いずれも米国のみならず、世界各国において、予防接種政策上検討することが必要な、非常に重要な内容であると考えられた。本研究班において開発しているシステムは、VAERS に類似したシステムと考えられ、報告されたデータを電子的に蓄積し、ウェブサイト等を通じて、定期的にかつ迅速に情報を還元する、あるいは論文として発表する等、国内のみならず国外に向けても情報を発信することが可能となる。すなわち、本システムの積極的な活用は、学術的な観点からのみだけでなく、予防接種後副反応に関する情報の透明性を確保する意味でも、また、現段階で進んでいる予防接種法の改正や新規ワクチンの開発・導入に鑑みても、我が国の予防接種政策上、必要不可欠なものであると考えられる。

A. 研究目的

現在、我が国において定期接種後の有害事象を把握する方法には、主に、予防接種後副反応発生時に接種者、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** がある。

一方、米国における予防接種後副反応は、図1に示すようなサーベイランス体制で予防接種後副反応事例の収集を行い、定期的にウェブサイトを通じて情報を還元するだけでなく、論文等としても発表している。中でも VAERS(Vaccine Adverse Event Reporting

System) は、1990年に米国 CDC と FDA の統合管理下に設立された **Passive surveillance system** で、全てのワクチン接種後副反応に関して報告可能なシステムである。①過去に知られていなかった新たな、異常な、まれな副反応の検出、②既知の副反応のモニタリング、③ある特定の副反応におけるリスク因子の同定、④ある特定の、あるいは報告が増加傾向にある副反応を示すワクチンロットの検出、⑤新しいワクチンの安全性に関するアセスメント等を目的としている。医師、患者、親、介護者等、誰が報告しても良いことになっており、**Vaccine failure** やワクチン誤接種も報告が可能である。しかしながら、

すべて受け身的な報告であるため、ワクチンとの因果関係・証拠を必ずしも示すものではない。報告は、郵送、fax、web-based で受け付けられ、VAERS database に入力の後、週ごとのに集計され、個人情報を除いて、web にて随時公開される。さらに、Surveillance Summary としても MMWR 等を通じて、あるいは学術論文として公表される。

この VAERS への報告体制は、我が国の予防接種後副反応報告と類似しており、現在、電子化を進めている本報告の将来的な運用において、非常に示唆に富むものである。今回、2008 年、2009 年に引き続き、2010 年に VAERS に関連して報告された文献情報を検索し、情報収集することで、我が国で構築中のシステムの充実、およびそのシステムの将来的な運用の発展に資することを目的とした。

B. 研究方法

2010 年 1 月 1 日から 12 月 10 日までに PubMed(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez/>) において掲載された論文のうち、“VAERS”を含むものを検索し、閲覧・情報収集を行った。

(倫理面への配慮について)

本検討は、被接種者や健康被害救済申請者等に関する個人情報は扱わないため、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

2010 年は、下記の 7 報であった。

1. Safety assessment of recalled Haemophilus influenzae type b (Hib) conjugate vaccines –United States, 2007-2008. Huang WT, et al., Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2010 Mar; 19(3): 306-10

2007 年 4 月以降に Bacillus cereus 汚染の可能性によりメルク社製の Hib ワクチン recall されたことに鑑み、2007 年 4 月 1 日から 2008 年 2 月 29 日に VAERS に報告された Hib ワクチン接種後の症例をレビューした。Hib ワクチンでの VAERS 報告 75 例中、recall されたワクチンによるものは含まれていなかった。

2. Invasive and in situ cervical cancer reported to the vaccine adverse event reporting system (VAERS). Wong C, et al., J Womens Health (Larchmt). 2010 Mar; 19(3): 365-70

4 価ヒトパピローマウイルス(HPV) ワクチン接種後の侵襲性・上皮内子宮頸癌の報告を VAERS からレビューした。2006 年 1 月 1 日から 2009 年 4 月 9 日までの間に、“cervix carcinoma”: 4, “cervix carcinoma stage 0”: 1, “cervix carcinoma stage III”: 0, “carcinoma in situ”: 3, “cervical dysplasia”: 53 の報告があった。HPV ワクチンを接種した女性であっても、子宮頸癌のスクリーニングは継続する必要があるとしている。

3. Severe combined immunodeficiency (SCID) and rotavirus vaccination: Reports to the Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS). Nysha B et al., Vaccine 28, 2010, 6609-6612

ロタワクチン接種後に重症下痢に続き、SCID と診断される報告が相次いだことにより、FDA は添付文書を改変し、SCID を RotaTeq^R および Rotarix^R 投与の禁忌とした。そこで、2006 年 2 月 3 日から 2010 年 1 月 15 日までの VAERS 報告例から前述のロタワクチン接種後に SCID と診断された報告をレビューした。結果、9 例(生後 3~9 か月)の報告があり、

全例が入院(死亡例なし)、ウイルス排泄の延長が5例にみられた。症例の詳細が Table として記載されていた。

4. **Adverse events following influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccines reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System, United States, October 1, 2009- January 31, 2010.** Claudia V et al., *Vaccine* 28, 2010, 7248-7255

2009年10月1日から2010年1月31日までにインフルエンザA(H1N1)単抗原ワクチン接種後のVAERS報告をレビューした。副反応の特徴は季節性インフルエンザと同様であったが、Reporting rateは季節性より2009-H1N1の方が高かった。死亡、GBS、アナフィラキシーショックはまれ(100万接種あたり2例未満)であった。接種後副反応の詳細が、不活化ワクチン(trivalent inactivated influenza vaccine: TIV)のみならず、米国で使用可能であった弱毒生ワクチン(live attenuated influenza vaccine: LAIV)に関しても、詳細が報告されている。

5. **Adverse event reports following Japanese encephalitis vaccination in the United States, 1999-2009.** Nicole PL et al., *Vaccine* 29, 2010, 58-64

米国におけるマウス脳由来不活化日本脳炎(JE)ワクチンの、1999年から2009年までの10年間にわたる接種後副反応に関する報告である。米国では1992年から2009年までマウス脳由来JEワクチンを使用していたが、2006年に生産中止となり、2009年3月、FDAがVero細胞由来JEワクチンを承認、17歳以上で使用可能となっている。現在、マウス脳由来ワクチンは小児でのみの使用が認められている。米国においてのJEワクチ

ン接種者は流行地域への旅行者か軍関係者で、接種者のほとんどが成人である。結果として、10年間で300例の報告(10万接種あたり24に相当)があり、脳炎、無菌性髄膜炎、脊髄炎、GBS、ADEMに該当する症例はなかった。重症例は4例(ベル麻痺、全身性の筋力低下、運動失調、けいれん)であった。

6. **Thrombocytopenia after vaccination: Case reports to the US Vaccine Adverse Event Reporting System, 1999-2008.** Emily JW et al., *Vaccine*, in press

1999年から2008年までに報告されたワクチン接種後の血小板減少(TP)に関してレビューを行った。1510例の報告のうち、1440例に関して評価を行った。MMRワクチン219例、B型肝炎ワクチン226例等、弱毒生ワクチン、不活化ワクチンの区別なく、両者の接種後に報告されていた。“Disproportionality screening”法でproportional reporting ratioが高かった4価HPVワクチンやMMRVワクチン等は、今後、仮説を検証するスタディが必要であるとされている。

7. **Adverse events in pregnant woman following administration trivalent inactivated influenza vaccine and live attenuated influenza vaccine in the Vaccine Adverse Event Reporting System, 1999-2009.** Moro PL et al., *Am J Obstet Gynecol*, in press

妊婦におけるTIVとLAIVの安全性評価を、VAERS報告を通して行ったものである。調査対象期間はTIV:1990年7月1日~2009年6月30日、LAIV:2003年7月1日~2009年6月30日であった。結果としてはTIV:148例(重症20例、13.5%)、LAIV:27例(重症1例、4%)の

報告例があり、そのうち TIV : 30 例 (20.3%)、LAIV : 16 例(59%)は妊娠に特異的なものではなかった。自然流産 (reporting rate: 妊婦 100 万接種あたり 1.9)は TIV17 例(11.5%)、LAIV3 例(11%)であり、妊婦に限定した異常な副反応は TIV、LAIV ともになかったとしている。

D. 考察

2010 年、米国における VAERS のデータを用いた報告は 7 報見られた。VAERS においては、米国における予防接種後副反応サーベイランスの一環として、学術論文としての報告だけでなく、週報のように継続して情報を公開・還元している。それらのデータは、情報の適切な公開という観点から、米国の予防接種政策を適切に運用するにあたり非常に重要な役割を担っており、学術研究にも有用かつ重要なデータの提供のみならず、公衆衛生上でも非常に重要なものとなっている。今回、レビューした 7 報はいずれも、米国のみならず世界各国において、非常に重要性の高いトピックスである。こういった情報を速やかに提供できるような背景として VAERS をはじめとする図 1 に示すような予防接種副反応サーベイランスと、疑わしい事象が発生した際に検証することを前提としたネットワークが確立されていることが大きく影響していると考えられる。

予防接種後副反応サーベイランスの一環として、最初に疑わしい有害事象を全て把握し、評価して公開することが可能なシステムを確立することは、予防接種副反応に関する情報の透明性を確保する意味で、非常に重要である。本研究班で開発されているシステムはそれを可能にするものであり、我が国において現段階で進んでいる予防接種法の改正や新規ワクチンの開発・導入に鑑みても、必要不可欠なものであると考える。

E. 結論

米国において、VAERS に関連して報告された文献情報を検索し、情報収集することで、我が国で構築中のシステムの充実、およびそのシステムの将来的な運用の発展に資することを目的とした。米国における VAERS に関連して、2010 年は学術論文での報告が 7 報なされており、いずれも米国のみならず世界各国における予防接種政策上、非常に重要な内容であると考えられた。本研究班において現在開発中のシステムは、VAERS に類似したシステムと考えられ、報告されたデータを電子的に蓄積し、ウェブサイト等を通じて、定期的かつ迅速に情報を還元する、あるいは論文として情報を公開することが可能であり、学術的な観点からだけでなく、現段階で進んでいる予防接種法の改正や新規ワクチンの開発・導入に鑑みても、本システムの積極的な導入は我が国の予防接種政策上、必要不可欠なものであると考える。

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

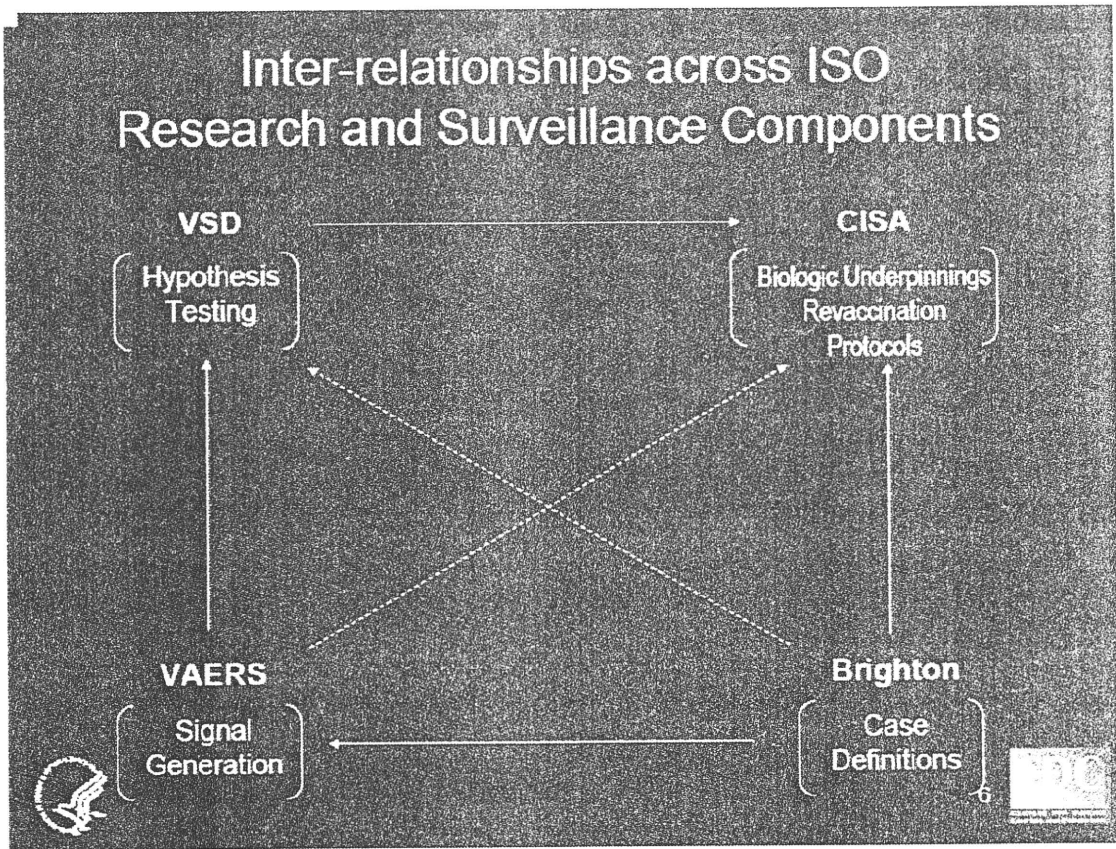
なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他
なし

図 1. 米国における予防接種後副反応事例収集に関わるサーベイランス体制



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）
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	山本 明彦	国立感染症研究所	細菌第二部	主任研究官
	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
	藤田賢太郎	国立感染症研究所	検定検査品質保証室	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	国立感染症研究所	細菌第二部	

研究要旨

百日咳毒素：A サブユニットの ADP リボシル化活性及び B サブユニットのレクチン様 (Binding) 活性を測定する *in vitro* 試験法が、現在精製百日せきワクチンの残存百日咳毒素活性を測定する品質管理試験法として用いられているマウスヒスタミン増感試験の代替試験法になり得るか検討した結果、これらの *in vitro* 試験法によりマウスヒスタミン増感試験が代替できる可能性が示された。

A. 研究目的

国際的に動物福祉や倫理上の観点から、動物試験の代替法に関する研究が精力的に進められている (3Rs)。マウスヒスタミン増感 (HS) 試験は、1981 年の沈降精製百日せきワクチン実用化に伴い、百日咳毒素の残存活性を高感度に検出するための試験法として生物学的製剤基準に採用された。国内では直腸体温測定に基づく定量試験法が用いられており、信頼性の高い試験結果が得られている。

一方、国際的にはマウスヒスタミン増感死を指標とした試験が実施されており、マウスの感受性の違いや環境因子等により試験結果が影響されやすく、試験間あるいは施設間のバラツキが非常に大きくその信頼性が問題とされている。また、多数の動物を必要とすることから感度・精度に優れた *in vitro* 試験法の確立が望まれている。そこで新規 *in vitro* 試験法として百日咳毒素の A サブユニットの ADP リボシル化活性 (図 1) 及び B サブユニットのレクチン様 (Binding) 活性 (図 2) を測定する *in vitro* 試験法により、HS 試験の代替が可能か検討した。

B. 研究方法

1. 百日咳毒素及びワクチン

本研究では、百日咳毒素参照品 (NIBSC, 90/518) および国内外の沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン (DTaP)、これにヘモフィルス b 型ワクチン (破傷風トキソイド結合体) が混合されたワクチン及び不活化ポリオワクチンが混合されたワクチン (計 76 ロット) を用いた。

2. ADP リボシル化活性測定

卵白アルブミン溶液 (OVS: 2.0 mg/mL) で溶解した 20 μ L の百日咳毒素参照品及び試験品に 5 μ L の活性化バッファー (200 mM Dithiothreitol) を加えて 20-30 分室温でインキュベートした。その後、10 μ L のリボシル化試薬 (20 mM 4-(2-Aminoethyl) benzenesulfonyl fluoride、1.5 mg/mL Lysophosphatidylcholine および 18 mM ATP、3 mM NAD を使用直前に 1 : 2 の割合で混合し、1 分間室温で超音波処理する) を加えて混合し、30 分間 4-8°C でインキュベートした。5 μ L の蛍光標識基質 (HCAM-2) を加えて混合し、6 時間遮光下室温で反応させた。反応は、40 μ L の DMSO/0.25M NH₄OH (v/v, 1/1) を加え停

止した。反応停止後、HPLCによる分析まで、サンプルは -20°C で保存した。HPLCによる分析は、逆相HPLCカラム(Shodex Asahipak, ODP40-4E: $4\ \mu\text{m}$, $4.6\ \text{mm} \times 250\ \text{mm}$)を接続した蛍光検出器(励起波長: $495\ \text{nm}$ 、検出波長: $515\ \text{nm}$)を用いた。移動相には溶媒A($10\ \text{mM NH}_4\text{OAc}$, $\text{pH } 8.5$, 80% アセトニトリル)および溶媒B($10\ \text{mM NH}_4\text{OAc}$, $\text{pH } 8.5$)を用い、流速 $0.8\ \text{mL/min}$ 、溶媒B%: 75% ($0-1\ \text{min}$); $75-70\%$ ($1-2\ \text{min}$); 70% ($2-6\ \text{min}$); $70-0\%$ ($6-8\ \text{min}$); 0% ($8-9\ \text{min}$); $0-75\%$ ($9-11\ \text{min}$); and 75% ($11-20\ \text{min}$)のグラジエント条件で分析を行った。サンプルは $5,000 \times \text{g}$ で2分間遠心した後、HPLC分析に用いた。ワクチンのADPリボシル化活性は、百日咳毒素参照品の相対活性として算出した。

3. Binding 活性測定

96-well ELISA 用プレート(Nunc maxisorp)をCarbonate buffer ($\text{pH } 9.5$)に溶解した $100\ \mu\text{L/well}$ の糖タンパク($10\ \mu\text{g/mL}$ Fetuin)を加え室温で一晩コーティングした。プレートを、Wash buffer(PBST: $\text{PBS}-0.05\%$ Tween 20)で洗浄後、PBSTに溶解した 3% BSA (Blocking buffer)を $100\ \mu\text{L/well}$ 加え室温で1時間ブロッキングした。Wash bufferでプレートを洗浄後、Blocking bufferで2倍段階希釈した百日咳毒素参照品および脱着処理した試験サンプルを $100\ \mu\text{L/well}$ 加え室温で2時間インキュベートした。Wash bufferでプレートを洗浄後、Blocking bufferで $1/50,000$ に希釈した抗百日咳毒素抗体(NIBSC, 97/572)を $100\ \mu\text{L/well}$ 加え室温で90分間インキュベートした。Wash bufferでプレートを洗浄後、Blocking bufferで $1/1,000$ に希釈した抗ヒツジ IgG-PRD 標識抗体(Sigma, A3415)を $100\ \mu\text{L/well}$ 加え室温で90分間インキュベートした。Wash bufferでプレートを洗浄後、SIGMAFAST™ OPD (Sigma, P9187)を $100\ \mu\text{L/well}$ 加え室温暗所で $15-20$ 分間発色させ、 $50\ \mu\text{L/well}$ の $3\ \text{M HCl}$ を加えて発色を停止し、直ちに $492\ \text{nm}$ の吸光度を測定した。

ワクチンは、プレートのコーティングと併行して抗原のアルミニウムアジュバント

ゲルからの脱着処理を実施した。ワクチンのBinding活性は、百日咳毒素参照品の相対活性として算出した。

4. HS 活性測定

生物学的製剤基準のマウスヒスタミン増感試験を準用してHS活性を測定した。ただし、マウスの体温は、直腸体温(サーミスター温度計: KN-91, 夏目製作所)又は皮膚体温(放射温度計: IT-550S, HORIBA, Ltd.)により測定した。試験品のHS活性は国際単位(IS)として算出した。

5. 解析

複数製造所のDTaPを含む混合ワクチンのADPリボシル化活性及びBinding活性を測定し、体温法に基づき定量的に測定されたHS活性との重回帰分析によりHS活性の推定式を得た。こうして得られた理論的HS活性と*in vivo*での実測HS活性の一致度を評価した。

(倫理面への配慮)

実験動物の取り扱いに際しては、国立感染症研究所の規定に従い、動物愛護の精神を考慮し、使用動物数、実験処置等について適正に実施した。

C. 研究結果

*In vitro*試験間、すなわちADPリボシル化活性及びBinding活性の間には、重回帰分析により一定の正の相関(相関係数: 0.518)が認められたが、ワクチンにより、ADPリボシル化活性は比較的高いが、Binding活性は低い活性を示す場合やその逆の傾向を示すワクチンもあった(図3)。これは、ワクチン製品に対する不活化方法の違い等により、百日咳毒素のAサブユニット及びBサブユニットの弱毒化の程度に差異が生じている可能性が示唆された。

DTaPを含む混合ワクチンのADPリボシル化活性及びBinding活性と体温法に基づき定量的に測定されたHS活性を重回帰分析により解析し、ADPリボシル化活性及びBinding活性からHS活性を推定する式を得た(図4)。こうして得られた推定式から算出される理論的HS活性と*in vivo*試験による実測HS活性の一致度を評価した。

本研究に用いたすべてのワクチンに対し、共通の係数 (b_1, b_2, b_3) 及び定数 (C) を使用して ADP リボシル化活性及び Binding 活性から *in vivo* での実測 HS 活性と相関を示す HS 活性推定値が得られる推定式を導くことはできなかった (図 4・1)。しかし、製品タイプ別に蓄積した ADP リボシル化活性、Binding 活性及び実測 HS 活性を基に、回帰式の係数、定数を算出して解析することで、ADP リボシル化活性及び Binding 活性から実測 HS 活性と有意な相関を示す HS 活性推定値を得ることができた (図 4・1, 図 4・2)。そこで、本研究に用いたすべてのワクチンを製品タイプ別に解析し、製品タイプ別に 3 因子の係数 (b_1, b_2, b_3) 及び定数 (C) を使用し、ADP リボシル化活性及び Binding 活性から HS 活性を推定した値と実測 HS 活性を比較すると、回帰係数が 1、切片がほぼ 0 となり、同様の活性値として導かれることが確認された (図 5)。同様に、本研究に用いたすべてのワクチンを製品タイプ別に解析し、製品タイプ別に 2 因子の係数 (b_1, b_3) 及び定数 (C) を使用し、ADP リボシル化活性及び Binding 活性から HS 活性を推定した値と実測 HS 活性を比較したところ、前述した場合と同様に回帰係数がほぼ 1、切片がほぼ 0 となり、推定 HS 活性と実測 HS 活性の良好な一致度が確認された (図 6)

D. 考察

精製百日せきワクチン中の百日咳毒素の残存活性を検出する *in vitro* 試験法として、百日咳毒素:A サブユニットの ADP リボシル化活性および B サブユニットのレクチン様 (Binding) 活性の測定法が、マウスヒスタミン増感 (HS) 試験の代替試験法となり得るか国内外の DTaP を含む混合ワクチンを用い検討した。まず *In vitro* 試験間、すなわち ADP リボシル化活性及び Binding 活性の間には、一定の正の相関が認められたが、本研究に用いたワクチンの中には、ADP リボシル化活性と Binding 活性の相対的な不活化の程度が他のワクチンと比較しかなり異なるワクチンがあった (図 3)。

これは、製造所あるいは製品タイプによるワクチンの不活化方法の違い等が起因していることが考えられた。ワクチンにより、百日咳毒素の A サブユニット及び B サブユニットに対する不活化の程度に差異があることが明らかとなり、HS 試験の代替試験法として、百日咳毒素の A サブユニットあるいは B サブユニットのいずれかの活性を測定する試験法により代替することは不相当であることが示された。そこで、DTaP を含む混合ワクチン (76 ロット) の ADP リボシル化活性及び Binding 活性を測定し、体温法に基づき定量的に測定された HS 活性との重回帰分析により HS 活性を推定する式を導き、推定式より算出された理論的 HS 活性と *in vivo* 試験により実測した HS 活性の一致度を評価した。その結果、本研究に用いたすべてのワクチンに対し、ADP リボシル化活性及び Binding 活性から実測 HS 活性と相関を示す HS 活性推定値を得る共通の推定式を導くことはできなかった (図 4・1)。しかし、蓄積した ADP リボシル化活性、Binding 活性及び実測 HS 活性を基に、製品タイプ別に回帰式の係数、定数を算出して解析することで、ADP リボシル化活性及び Binding 活性から実測 HS 活性と有意な相関を示す HS 活性推定値を得ることができた (図 5, 6)。

将来的に HS 試験が ADP リボシル化活性及び Binding 活性の測定による *in vitro* 試験法に代替されれば、動物使用数の大幅な削減が可能となる。しかし、そのためには本研究成果に基づき、さらに多くのタイプの DTaP を含む混合ワクチンに対して同様の研究が国際的に実施され、ADP リボシル化活性及び Binding 活性の測定に基づく代替試験法としての有用性が確認されることが必要であり、動物試験を *in vitro* 試験法に代替する際はその妥当性を評価し、限界を十分に理解した上で導入されていくことが重要である。

一方で、これらの *in vitro* 試験により百日咳毒素の残存活性として、百日咳毒素の ADP リボシル化活性および Binding 活性を別々に測定することが可能となったこと

から、百日咳毒素の残存活性に起因している可能性がある副反応について、より詳細な解析が可能となり、ワクチン側の因子と副反応との関連性評価が進展することが期待できる。

E. 結論

ADP リボシル化活性、Binding 活性及び実測のマウスヒスタミン増感活性の蓄積データを基に、製品タイプ毎に回帰式の係数、定数を算出し解析することで、これらの *in vitro* 試験の測定結果から得られる HS 活性の推定値と実測で得られた HS 活性実測値の間には良好な一致が認められた。これらの *in vitro* 試験法が精製百日せきワクチンの残存百日咳毒素活性を測定する安全性試験法として代替できれば、実験動物使用数の大幅な削減が可能となる。

また、製造所あるいは製品タイプによる不活化方法等の違いが百日咳毒素の A サブユニット、B サブユニットそれぞれの活性に及ぼす不活化作用の程度に影響している可能性が示唆された。

F. 謝辞

本研究にご協力をいただいた英国 National Institute for Biological Standards and Control に深謝します。

G. 研究発表

1. 論文発表

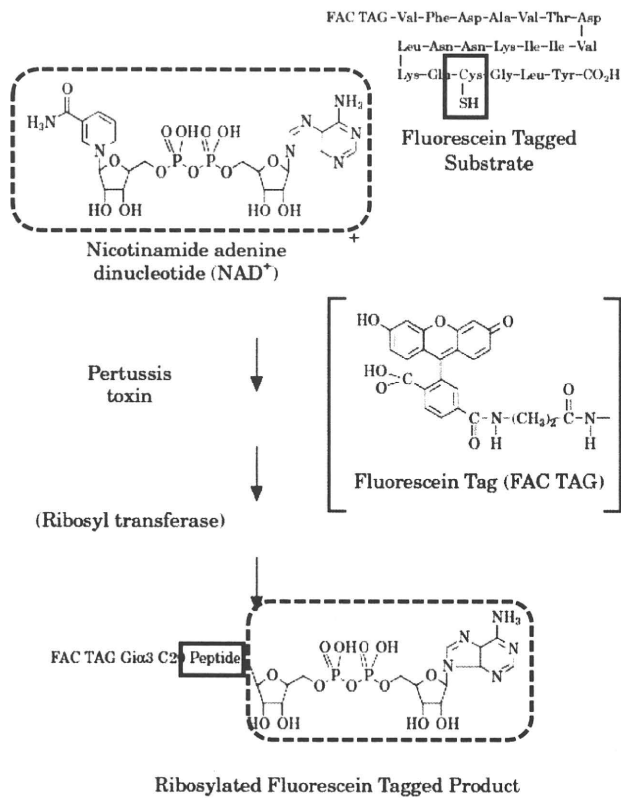
1. Yuen, C.T., Horiuchi, Y., Asokanathan, C., Cook, S., Douglas-Bardsley, A., Ochiai, M., Corbel, M.J. and Xing, D.K.L. 2010. An *in vitro* assay system as a potential replacement for the histamine sensitisation test for acellular pertussis based combination vaccines. *Vaccine*, 28: 3714-21.

2. 学会発表

1. Horiuchi, Y., Yuen, C., Asokanathan, C., Cook, S., Douglas-Barsley, A., Ochiai, M., Corbel, M. and Xing, D. An *in vitro* biochemical assay system alternative to the *in vivo* Histamine sensitisation test for pertussis vaccines. (International Workshop on Alternative Methods to Reduce, Refine, and Replace the Use of Animals in Vaccine Potency and Safety Testing: State of the Science and Future Directions, 2010年9月)
2. Xing, D., Ochiai, M., Asokanathana, C., Yuen, C., Kataoka, M., Yamamoto, A., Lin, N. and Horiuchi, Y. Investigation of pertussis toxin A and B subunits activities in relation to local reactions. (Ninth International Bordetella Symposium, 2010年9-10月)
3. 落合雅樹、山本明彦、片岡紀代、堀内善信、百日せきワクチンのマウスヒスタミン増感試験代替法の検討、(第14回日本ワクチン学会学術集会、2010年12月)

- #### H. 知的財産権の出願・登録状況
- 該当なし

図1. ADPリボシル化活性の測定

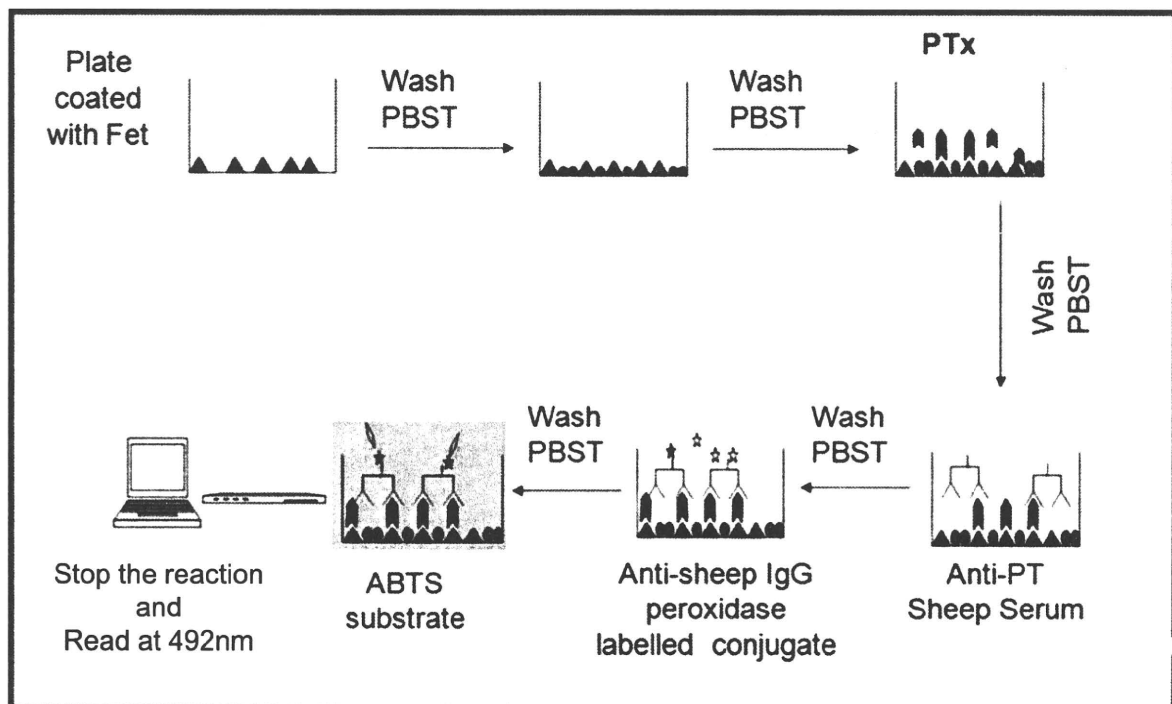


百日咳毒素(Aプロトマー)は、GαのC末端から4番目のアミノ酸システインをADPリボシル化する

百日咳毒素による蛍光標識 G_i3C20 ペプチドのADPリボシル化

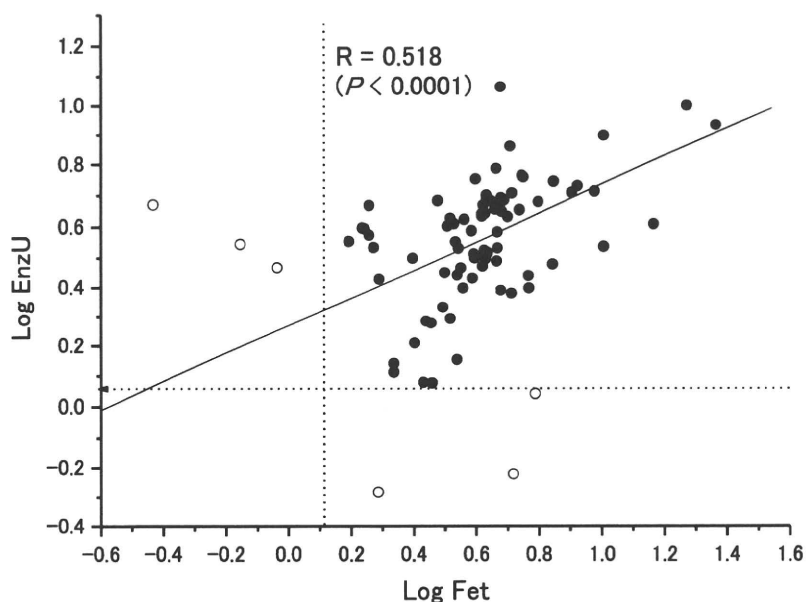
ADPリボシル化された蛍光標識 ペプチドをHPLC法により測定

図2. レクチン様(Binding)活性の測定



百日咳毒素(Bオリゴマー)のBinding活性は、糖タンパク質(Fetuin)をコーティングしたプレートを用いたELISAにより測定

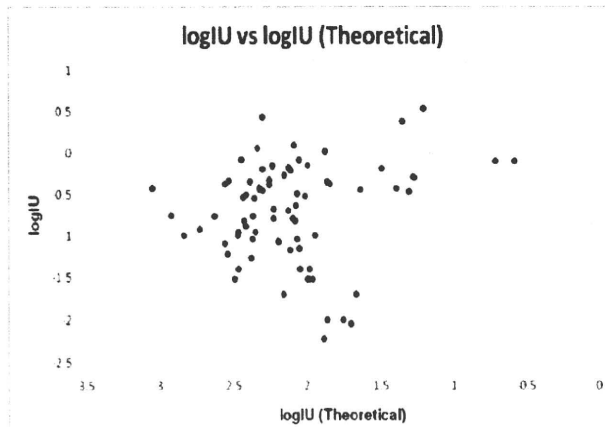
図3. ADPリボシル化活性と Binding 活性の関係



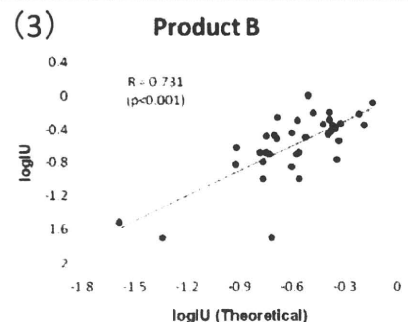
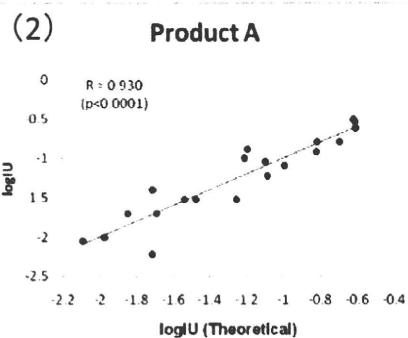
ADPリボシル化活性とBinding活性の間には、一定の正の相関が認められた

図4. マウスヒスタミン増感活性と *in vitro* 活性 (A & B) の関係

(1) 共通の係数 (b1, b2, b3) と定数 (C) を使用



製品タイプ別の係数 (b1, b2, b3) と定数 (C) を使用



重回帰分析による推定式から導かれたマウスヒスタミン増感活性 (IU) の推定値と実測値を比較した
 $\log IU (\text{推定値}) = [b1 \times \log Fet] + [b2 \times \log Fet \times \log Enz] + [b3 \times \log Enz] + C.$