

それを受けて2003年をピークに非常に多くの自閉症関連の予防接種後健康被害補償に向けた請願が行われたことが分かる。その中から実際の補償対象者となった者の数をプロットした。これによると、年を追うごとに、補償対象者の数は増加しており、2000年以降、60～120の幅で推移している。2003年と2005年には、自閉症による請願、審議を経た訴えが100件以上あったが、検索上では、過去に一例も補償の対象とは認められていない。

2009年、2010年に訪問した韓国では、同国CDC (KCDC) の担当者より情報を収集した。韓国の予防接種の安全性に関する管理体制は以下の4つより構成されていた。1) 迅速対応システム (rapid response system)、2) 予防接種後副反応 (AEFI) サーベイランスシステム、3) AEFI調査チーム、4) 予防接種被害補償システム (Vaccine Injury Compensation System)、である。1)～4) の体制について、それぞれ目的や期間などの枠組みが明確に規定されており、また、疫学調査における韓国EIS (わが国のFETP: 実地疫学専門家養成プログラムと同義) の活用や、バイオアッセイ等専門的な調査におけるコンビネーションの詳細が規定されていた。全体の特徴としては、AEFIサーベイランスの報告は2005年より増加しており、特にインターネットをベースにした双方向の報告システムの導入以降著しい。これは、一般の方 (保護者等) による参加が始まったことを受けてのものと考えられる。韓国におけるAEFI対応システムは、全国民にIDが付与されている状況と、ワクチン全般に対するリスクコミュニケーション強化という背景により成り立っている。1995年から2007年6月までの間に行われた補償の数は88件 (うち9件が死亡事例) であったが、補償額は死亡事例・障害事例においても多様であり、BCGによるリンパ節炎などの比較的単純な事例を除

くと多様であり、韓国内においても複雑な状況である現状が窺われた。また、2007年に麻疹排除宣言に至った韓国の状況として、排除までのロードマップの確立、国内外の対応体制の明確化と連携、などの状況が成功に至った背景であると考えられた。小学校就学前のワクチン接種歴の提出は必須ではなく提言であることが分かった。この提言が大きな成功を収めた理由としても、ワクチンに関する国民向けのリスクコミュニケーション強化の結果が反映されていると考えられた。

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。

認識された課題および取られた対応については、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は、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。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。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

予防接種後健康被害に対する補償の状況について、米国においてはウェブ上の情報を得た。米国の仕組みは比較的新しいと考えられ、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。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。

韓国におけるAEFIに対する体制は、4つの大きな枠組み、すなわち迅速対応システム（rapid response system）、予防接種後副反応（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）、が明確に規定され、対応が行えるように整備されていた。

迅速対応システムの詳細として、AEFI疑い事例に対する調査の開始や当該ロット接種者への前向きなサーベイランス実施などのタイミング、当該ワクチンの一時的な接種差し止めなどの対応実施についての目安が明確であることは、韓国におけるAEFIへの迅速対応の内容が明確であることはわが国における体制

強化の上でも非常に参考になるものである。

また、AEFI サーベイランスからの報告として、これらの報告は 2005 年より増加しており、特にインターネットによる報告システムの導入以降著しいことが分かった。これは、保健所に加え、保護者等による参加が始まったことを受けてのものと考えられる。インターネットをベースにした情報の、保健所・保護者による入力システム・警報発信（アラート）システム・特定のワクチンロットに関する情報発信システムなどはわが国には無い体制であり、個人それぞれが ID 番号によって認識あるいは認証サイトを持つことが出来る、国民皆背番号制という背景が大きいと考えられる。また、ワクチンや AEFI に対する国民の理解は原則的に得られていると考えられた。しかしながら、現在のワクチン受容に関する国民の状況が長期的なものとして維持されるかどうかは、今後の韓国内における種々の体制がさらに強化されていくことが前提として、危機感を持って捉えられていた。KCDC 内のワクチン担当部署（NIP）においては、2 名ものメッセージの発信に関する担当者があり、韓国における有効なリスクコミュニケーションを行なっていこうという戦略が窺われた。これらは日本国として大いに見習う点である。

調査体制については、迅速な疫学調査を实地疫学研修者（日本における FETP：实地疫学専門家陽性コース研修者、にあたる者）も交えて行うことは、AEFI が「アウトブレイク」の事象として認識され、対応されていることを示すもので、疫学的・科学的に正しい対応であると考えられる。わが国では、AEFI の発生をタブー視し、特殊なものとして心情的に捉えるあまり、必要な疫学的・科学的対応が遅れるような現状が無いのか、検証が必要である。これらの疑わしい事例の発生時に、FETP の活用などを行うことは、韓国においても述べられている通り、事例に対する迅速な対応のみ

ならず、教育・訓練の場としても重要であると考えられる。また、バイオアッセイについても、KFDA など実施する場所が規定されているなどの点が非常に参考となる情報である。それらのアセスメントを行ったうえで、事例を明確に、ワクチン反応 (Vaccine Reaction)、プログラム上のエラー (Programmatic error)、偶然 (Coincidental)、不明 (Unknown)、注射による反応 (Injection Reaction)、と言う国際的にも多く用いられている分類に乗って結論付け、そして国民に対して明確なメッセージを発していくことが重要である。

韓国における補償体制については、予防接種と健康被害の因果関係などを評価する基準などが、原則的にわが国のシステムと似通った点が多いのではないかと考えられた。しかしながら、韓国における補償システムの明確さから学ぶ点は多いのではないと思われる。また、推定された補償額の多様性を見ると、韓国内においても、個々の事例で状況がずいぶん異なるようであり、実際には事例を一般化出来るものではなく、困難さに多々直面していることが示唆される。補償などの体制充実に加え、国民向けのリスクコミュニケーションを強化する重要さがここにもある。

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

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、リサーチクエスト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、毎年の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可能である。

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。わが国においては十分に精査が行われていない133例の死亡の情報が厚生労働省ホームページに掲載されており、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る韓国のそれと大きな違いとなっている。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。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。

E. 結論

わが国においては個人情報保護の名のもとで、予防接種後副反応を始めとする情報の提供や検索に制限がかけられており、発生後の精査や補償を効率的に、かつ疫学的に正しく行うための体制が整っているとは言いがたい。ここで根本的に、国民全体に利する利益をもたらすシステムと、現在個人情報の観点から懸念される不利益との相互バランスを今一度検討すべき状況にあるのではないかと考える。諸外国においては個人IDに基づく迅速なデータベースの構築や対応が当たり前に行われており、これらの解決・改良なくして、予防接種後副反応への対応を含むワクチン行政の有効な進展は難しい。

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。

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
~2008~2010年、VAERSに関わる3年間の文献情報~

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。今回、米国における VAERS(Vaccine Adverse Event Reporting System: 米国の予防接種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、2009年および2010年の3年間に 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、2008年5報、2009年5報、2010年7報の合計17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。この3年間に、毎年5報以上の学術論文として結果を発表できる背景には、米国において、予防接種後副反応サーベイランスの確固としたシステムと、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。このシステムおよびネットワークの存在が、安定した質・量での学術誌への発表を可能とし、研究者による専門的かつ技術的な評価・提言が、米国内のみならず、国際的に情報提供されることにより、グローバルな公衆衛生上の貢献を可能としている。我が国においても、透明性があり、かつ効率的な同様のサーベイランス体制の確立が急務であり、本研究班で開発しているシステムの積極的な活用が必要であると考ええる。

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

2008 年、2009 年および 2010 年の 3 年間に **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。

(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

1. 2008 年

2008 年は、下記の 5 報であった。

(1) Soju C, et al. Elective termination of

pregnancy after vaccination, **VAERS: 1990-2006. Vaccine 2008; 26: 2428-2432**

1990 年から 2006 年までに、**VAERS** に報告されたもののうち、選択的妊娠中絶 (**Elective termination of pregnancy: ETP**) の報告をレビューした後、記述したもので、同期間に 80 例(年齢中央値 26 歳: 13 歳-43 歳)の報告があったとしている。48 例(60%): 接種時に妊娠に気づいていなかった、15 例(19%): 接種後 3 カ月以内に妊娠した、13 例(13%): 接種する前に妊娠していた可能性があった、4 例(5%): 情報不明、という内訳であった。ワクチンの種類としては、水痘 29(36%)、**MMR25(31%)**、**B 型肝炎 10(13%)** 等となっていた。妊婦に対する生ワクチンの接種においては、理論上のリスクは言われているが、実際に胎児に影響が見られたという文献はないとし、今後も継続的な **VAERS** への報告の必要性と、経過観察の重要性を訴えていた。

(2) Sandra SC, et al. Safety of varicella vaccine after licensure, **VAERS: 1995-2005. JID 2008: 197(Suppl 2)**

米国では、1995 年から 2005 年の間に、47,733,950 本の水痘ワクチンが出荷され、25,306 件(10 万接種あたり 52.7 件)の副反応が **VAERS** に報告され、そのうち重篤と考えられるものは 1,276 件(5%、10 万接種あたり 2.6 件)であったとしている。総じて、水痘ワクチン接種後の副反応はまれであり、ワクチン接種の利点の方が相対的に大きいと結論付けられていた。

(3) Armenak A, et al. Live attenuated measles and mumps vaccine and hearing loss: **VAERS: 1990-2003. Vaccine 2008; 26: 1166-1172**

1990年から2003年にVAERSに報告された、および科学的な文献に報告された measles and/or mumps viral strain containing vaccine (MMCV)接種後の難聴に関するレビューを行い、記述すること、および reporting rate(RR)を求めることを目的としたもので、同期間に11例の文献的報告と、44例のVAERSへの報告があったとしている。RRは、600-800万接種に1例と考えられたが、因果関係については今後の検討・調査が必要であるとされた。

(4) Syncope after vaccination, VAERS: 2005-2007. MMWR, May 2, 2008, Vol.57/No.17. 457-460

米国では、2005年1月1日から2007年7月31日までに463例のワクチン接種後失神の報告があり、2002年から2004年の報告が203例であったのに対して増加していた。2004年以降の傾向で見ると、2006年6月29日以降の子宮頸癌ワクチン(HPVワクチン)接種開始後、11歳から15歳の女兒における報告が明らかに増加している傾向があった。接種後少なくとも15分間は接種した場所で経過観察をすること等、ワクチン接種後失神とそれに関連する外傷を予防する recommendation を Box の形で示していた。

(5) Penina H, et al. Postlicensure monitoring of intussusceptions after RotaTeq in the United States, February 1, 2006, to September 25, 2007. Pediatrics. 2008; 121(6): 1206-1212

1999年にRotaShield[®]に関連する腸閉塞が問題となって当該ワクチンが市場から回収された事例を踏まえて、2006年に新たに発売されたRotaTeq[®]の腸閉塞に関連するリスクの評価をVAERSの

報告と、VSD(Vaccine Safety Datalink: 図1参照)に登録されている医療機関でのコホート研究から総合的に実施したものである。VAERSに関連しては、2006年2月1日から2007年9月25日に報告されたRotaTeq[®]接種後の副反応報告1,901件のうち、腸閉塞の報告は160件であり、47件(29%)が接種後1-21日以内に、うち27件(17%)が接種後1-7日以内に発生していた。VAERSへの報告完遂率を75%、出荷されたRotaTeq[®]の75%が投与されたとしたときのRotaTeq[®]投与における腸閉塞のリスク比は、投与後1-21日以内に発生するものが0.53、投与後1-7日以内に発生するものが0.91であり、VSDからの検討も併せて判断すると、RotaTeq[®]投与と腸閉塞の発生に関連性は見なれなかったとされていた。

2. 2009年

2009年も以下5報であった。

(1) Barbara AS, et al. Human papillomavirus vaccine safety in pediatric patients: an evaluation of the vaccine adverse event reporting system. JAMA 2009; 302(7): 750-757

米国において2006年6月に11-12歳の女兒を対象に定期接種として導入された4価HPVワクチンのVAERSへの報告をまとめたものである。2006年6月1日から2008年12月31日にかけて、12,424件(10万接種あたり53.9件)の報告があり、重篤なものは32件の死亡を含む772件(全報告数の6.2%)であり、副反応の内容と10万接種あたりの割合がTableとして表示されていた。全体的にこれまでの他のワクチン接種と比較して、突出した事項はないものの、VAERS

の特徴である受け身のサーベイランスということから未報告の症例もある可能性も踏まえて継続的に監視していくとしている。

- (2) Melissa R, et al. Serious adverse events rarely reported after trivalent inactivated influenza vaccine (TIV) in children 6-23 months of age. *Vaccine* 2009; 27: 4278-4283

米国で2003年10月以降、6-23ヶ月の全ての児に推奨されている不活化季節性インフルエンザワクチンに関するVAERSへの報告のまとめである。2003年7月1日から2006年6月30日までに報告された重篤なものは104例で、主なものとして発熱52例、けいれん35例であった。ワクチンとの因果関係は明らかではないものの、これまでと比較しても新しいものや想定外のものはなかったとしていた。

- (3) Manette TN, et al. Adverse events after anthrax vaccination reported to the vaccine adverse event reporting system (VAERS), 1990-2007. *Vaccine* 2009; 27: 290-297

炭疽菌に対するワクチン接種実施後のVAERSにおける副反応報告に関して、1990年1月1日から2007年1月16日までに4,753件の報告があったとのことであった。非重症例4,273件(90%)、重症例455件(9.6%)、死亡例25件(0.5%)の内訳で、死亡例・重症例を含めて、ワクチン接種との因果関係が明確に認められるものはなかったとしている。

- (4) Wei H, et al. Kawasaki disease after vaccination: reports to the vaccine adverse event reporting system 1990-2007. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 29(11):943-947

ロタウイルスワクチン(RotaTaq^R)接種後の川崎病発症のリスクが、プラセボ投与群に比較して高い可能性があるとの検討に対し、米国で認可されているすべてのワクチンにおいて、接種後の川崎病発症としてVAERSに報告されたもののレビューであった。1990年から2004年までに、VAERSには107例の川崎病の報告があり、DtaP, hepB, IPVの混合ワクチンであるPediatrix^R接種後が10万person-yearsあたり0.59、RotaTaq^R接種後が10万person-yearsあたり1.47であり、一般的な米国5歳未満児における川崎病の発症率が10万person-yearsあたり9-19ということから、ワクチン接種後の川崎病発生の危険性の増加は認められないとしていた。

- (5) Nancy LB, et al. Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. *Ann Pharmacother* 2009; 43(2): 356-359

米国におけるHPVワクチン接種後のVAERSへの副反応報告が、3,174件(年齢6-17歳)であり、191件(6%)が重症と考えられるとしていた。

3. 2010年

2010年は以下の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 TIV 17 例(11.5%)、LAIV 3 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。

4.3 年間のまとめ

(1) 2008 年 : 5 報, 2009 年 : 5 報, 2010 年 : 7 報、合計 17 報

(2) ワクチン, 疾患/副反応症状別 :
ヒトパピローマウイルス(HPV): 3 報,
インフルエンザ: 3 報, ロタウイルス:
2 報, 水痘・麻疹・ムンプス(MM)・炭
疽・Hib・日本脳炎: それぞれ 1 報ず
つ、中絶・失神・川崎病・血小板減少
(TP): それぞれ 1 報ずつ

(3) 雑誌別
Vaccine: 8 報、JID・MMWR・
Pediatrics、JAMA、PIDJ: それぞれ
1 報ずつ、他の薬学関連雑誌: 2 報、
他の産婦人科関連雑誌: 2 報

D. 考察

2008 年と 2009 年はそれぞれ 5 報、2010 年は 7 報と、この 3 年間の米国における VAERS のデータを用いた報告は合計 17 報見られた。VAERS においては、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。

少なくともこの 3 年間に、毎年 5 報以上の学術論文として結果を発表できる背景には、図 1 に示すような予防接種後副反応サーベイランスの確固としたシステムと、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。このシステムおよびネットワークの存在が、安定した質・量での学術誌への発表を可能とし、研究者による専門的かつ技術的な評価・提言が米国内のみならず、国際的に情報提供されることにより、グローバルな公衆衛生上の貢献を可能としている。我が国においても、透明性があり、かつ効率的な同様のサーベイランス体制の確立が急務である。

本件研究班において現在開発している副反応報告におけるシステムは、ウェブベースではないものの、報告されたデータを電子的に蓄積することが可能であり、表やグラフ等の作成が容易なものとなるという利点がある。この機能を有効活用することにより、以前にもまして、公衆衛生上重要な情報を、ウェブサイト等を通じて、適切にかつ迅速に公開・還元することが可能となり、我が国における予防接種後副反応サーベイランスがより円滑に運用できるようになると考える。それら蓄積されたデータを定期的にまとめ、論文として公開することが可能となれば、国内のみならず、海外諸国に対しても有用な情報発信となる。我が国における VAERS に類似したシステムを確立することは、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、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・導入を鑑みても、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 に関連しては 2008 年 5 報、2009 年 5 報、2010 年 7 報の合計 17 報の報告がなされており、いずれも米国のみならず、世界各国の予防接種政策上、非常に重要な内容であると考えら

れた。この 3 年間に毎年 5 報以上の学術論文を発表できる背景には、予防接種後副反応サーベイランスの確固としたシステムと、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。このシステムおよびネットワークの存在が、安定した質・量での学術誌への発表を可能とし、研究者による専門的かつ技術的な評価・提言が米国内のみならず、国際的に情報提供されることにより、グローバルな公衆衛生上の貢献を可能としている。我が国においても、透明性があり、かつ効率的な同様のサーベイランス体制の確立が急務であり、本研究班で開発しているシステムの積極的な活用が必要であるとする。

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

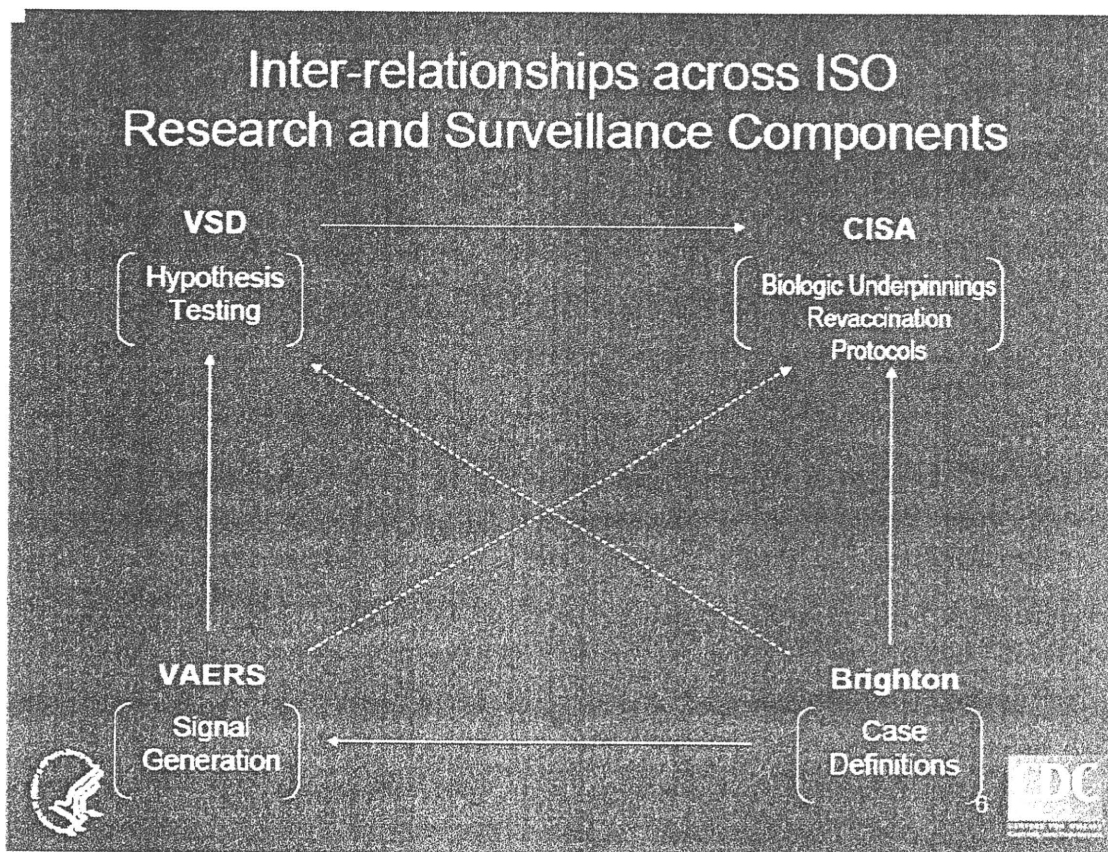
2. 実用新案登録

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）
総合分担研究報告書

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

1. ワクチン接種後副反応とワクチンの品質管理試験成績との関連性は多くの場合不明であり、予防接種後副反応とワクチンの品質管理試験成績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、国家検定の試験項目について、調査及び解析に用いるパラメータとして整理した。
2. 精製百日せきワクチン中の残存百日咳毒素活性を測定する試験法として、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* 試験法を開発し、これらの試験によりマウスヒスタミン増感試験を代替できる可能性が示された。

予防接種後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で共有し有効に活用される仕組みが必須である。

A. 研究目的

1. ワクチン等の生物学的製剤は、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、生物基準に記載されているすべてのワクチンは、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。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成績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との関連性を調査するための仕組みの構築及び評価を試みる。
2. マウスヒスタミン増感（HS）試験は、精製百日せきワクチンに対して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用いられているが、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おり（3Rs）、本試験は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* 試験法を開発し、HS試験の代替が可能か検討した。

B. 研究方法

1. 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及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。
2. *In vitro* 試験法：ADPリボシル化活性は、百日咳毒素によりADPリボシル化された基質（蛍光標識ペプチド）をHPLCにより定量することで測定した。Binding活性は、糖タンパク（Fetuin）をコーティングしたプレートを用いたELISAにより測定した。試験品（ワクチン）のADPリボシル

化活性及び **Binding** 活性は、百日咳毒素参照品の相対活性として算出した。

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、試験品の HS 活性は国際単位 (IS) として算出した。

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* 測定による実測 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

1. 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、細菌ワクチンがあり、さらに大別すると弱毒生ワクチンと不活化ワクチンがあり、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、有効性あるいは安全性に関連した試験項目などがあり、これらの試験には、定性的な試験、半定量的な試験、定量的な試験がある。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た。

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、接種後副反応とワクチン品質の関連性調査が進展し解明されていくことで、ワクチン

製造、生物基準に成果が反映されワクチンの品質向上につながることを期待される。

2. ADP リボシル化活性測定は、アルミニウムアジュバントゲルの影響を受けるため、試験品の ADP リボシル化活性は、試験品と同種のアルミニウムアジュバントゲルに溶解した百日咳毒素参照品に対する相対活性として算出することにした。製造所の異なる試験品（水酸化アルミニウムゲル、リン酸アルミニウムゲルを含有するワクチン）及び組換え技術により ADP リボシル化活性を欠く百日咳毒素を含有するワクチンの ADP リボシル化活性の測定があった。組換え百日咳毒素を含有するワクチンにおいては、活性は検出されず妥当な結果が得られた。**Binding** 活性測定は、アルミニウムアジュバントゲルからの脱着処理が必要となるが、いずれの試験品においても測定可能であった。そこで、各種 DTaP 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。この際、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 活性と良好な一致を示す HS 活性の推定が可能であった。

D. 考察

1. ワクチン等の生物学的製剤に対しては、生物基準が定められ、感染研において全ロット検定が実施されている。生物基準に収載される試験及び国家検定の実施は、ワクチン品質の均質性保証、そして有効かつ安全なワクチン供給に貢献してきた。しかし、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。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が存在しない場合、新たな試験の開発・導入（生物基準）により、品質管理レベルの向上と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、現在のところ予防接種後副反応と国家検定成績の関連性を調査するためのシステムは存在しない。国民に対して、より安全・安心なワクチンを供給するためには、必要な情報は関係機関で共有し活用できる仕組みが必須である。

2. 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 リボシル化活性及び B サブユニットのレクチン様 (Binding) 活性の測定法について検討した結果、ADP リボシル化活性の測定については、アルミニウムアジュバントゲル(水酸化アルミニウムゲル及びリン酸アルミニウムゲル) の存在下においても測定可能であったが、約 50-60 %に阻害されて測定されることが明らかとなり、ワクチン中の ADP リボシル化活性は、試験品と同種のアルミニウムアジュバントゲルに溶解した参照品に対する相対活性として算出することにした。一方、Binding 活性の測定は、ワクチン抗原をアルミニウムアジュバントゲルから脱着処理した後に活性を測定する必要があるが、百日咳毒素参照品に対する相対活性として測定可能であった。そこで、これらの *in vitro* 試験法により、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。その結果、ワクチンにより、百日咳毒素の A サブユニット及び B サブユニットの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ことで代替することは不适当であることが示された。そこで、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、推定式から算出される理論的 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。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 活性と良好な相関を示す 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。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。将来的に HS 試験がこれらの *in vitro* 試験法に代替することが可能になれば、動物使用数の大幅な削減が期待できる。今後、多くのタイプの DTaP を含む混合ワクチンに対し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し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 リボシル化活性及び 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起こると考えられ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

1. 予防接種後副反応とワクチン品質との関連性は多くの場合不明であるが、安全性の高いワクチンの製造・品質管理の向上には、こうした情報を活用し関連性調査を進めワクチン側の副反応因子を明らかにしていくことが重要である。今後は予防接種後副反応とワクチン品質に関する情報が有効に活用される仕組みの構築が必須である。

2. 精製百日せきワクチン中の残存百日咳毒素活性は、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* 試験法により測定が可能であり、マウスヒスタミン増感試験を代替できる可能性が示された。また、これらの *in vitro* 試験法を用いた解析を進めることで、詳細なワクチン側の副反応因子が明らかになっていくことが期待できる。

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. 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*, 27: 1881-8.
2. 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., 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年10月)

2. Yuen, C., Horiuchi, Y., Asokanathan, C., Cook, S., Douglas-Barsley, A., Ochiai, M., Corbel, M. and Xing, D. 2009. An *in vitro* biochemical assay system alternative to the *in vivo* Histamine sensitisation test for pertussis vaccines. (7th World Congress on Alternatives & Animal Use in the Life Sciences, Rome, 2009年8-9月)
3. 落合雅樹、山本明彦、片岡紀代、堀内善信、荒川宜親、2009. Development of alternative assays to the mouse histamine sensitization test for acellular pertussis vaccines. (第13回日本ワクチン学会学術集会、札幌、2009年9月)
4. 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)
5. 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)
6. 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

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
岡部信彦、 多屋馨子	予防接種に関するQ&A	社団法人細菌製剤協会	予防接種に関するQ&A集 2010	社団法人細菌製剤協会	東京	2010	1-155
岡部信彦、 多屋馨子	予防接種に関するQ&A	社団法人細菌製剤協会	予防接種に関するQ&A集 2009	社団法人細菌製剤協会	東京	2009	1-137
岡部信彦、 多屋馨子	予防接種に関するQ&A	社団法人細菌製剤協会	予防接種に関するQ&A集 2008	社団法人細菌製剤協会	東京	2008	1-128
多屋馨子	間隔があきすぎたときの対応	総編集 五十嵐隆、専門編集 渡辺博	小児科臨床ピクシス4 予防接種	中山書店	東京	2008	78-81
多屋馨子	海外労働者の予防接種の実際	和田攻 監修 日本医師会 推薦	産業保健ハンドブックVI 職場の感染症対策—予防管理・発生時対策・臨床・補償のすべて—	財団法人産業医学振興財団	東京	2008	201-208
多屋馨子、 荒川宜親	第7章 公衆衛生と国際感染症 6. 予防接種	笹川千尋、林哲也編集	医科細菌学、改訂第4版	南江堂	東京	2008	247-251
多屋馨子	予防接種と関連する法律		実践予防接種マニュアル、改訂2版	中外医学社	東京	2008	229-262

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Baba K, Okuno Y, Tanaka -Taya K, Okabe N.	Immunization coverage and natural infection rates of vaccine-preventable diseases among children by questionnaire survey in 2005 in Japan	Vaccine			in press
Yuen CT, Horiuchi Y, Asokanathan C, Cook S, Douglas-Bardsley A, Ochiai M, Corbel M, Xing D.	An <i>in vitro</i> assay system as a potential replacement for the histamine sensitisation test for acellular pertussis based combination vaccines.	Vaccine	28(21)	3714 - 3721	2010
Kataoka M, Yamamoto A, Ochiai M, Harashima A, Nagata N, Hasegawa H, Kurata T, Horiuchi Y.	Comparison of acellular pertussis based combination vaccines by Japanese control tests for toxicities and laboratory models for local reaction.	Vaccine	27(13)	1881 - 1888	2009
多屋馨子	新時代のワクチン戦略について考える～ワクチン行政とサーベイランス～	臨床検査	54 巻 11 号.	1263- 1271	2010
多屋馨子	予防接種健康被害救済制度・予防接種後副反応・健康状況調査	小児科診療	12 (21)	2241- 2250	2009
多屋馨子	予防接種後副反応・健康状況調査	母子保健情報.	59	42-48	2009
多屋馨子	世界標準にはるかに及ばないわが国の予防接種体制 麻疹・風疹混合(MR)ワクチン.	日本医師会雑誌	138 (4)	681-6 85	2009
多屋馨子	麻疹	総合臨床	57 巻 11 号	2650- 2655	2008
多屋馨子	国立感染症研究所感染症情報センター予防接種室に寄せられた質問より	小児科臨床	61 巻 11 号	2137- 2148	2008
多屋馨子	麻疹	化学療法の領域	24 巻 10 号	1440- 1451	2008
多屋馨子	ワクチンの種類と接種時期	Journal of Integrated Medicine	18 巻 7号	550-5 56	2008
多屋馨子	予防接種と院内感染	小児科	49 巻 5号	617-6 24	2008



Comparison of acellular pertussis-based combination vaccines by Japanese control tests for toxicities and laboratory models for local reaction

Michiyo Kataoka^a, Akihiko Yamamoto^a, Masaki Ochiai^a, Ayako Harashima^b, Noriyo Nagata^b, Hideki Hasegawa^b, Takeshi Kurata^b, Yoshinobu Horiuchi^{a,c,*}

^a Department of Bacterial Pathogenesis and Infection Control, National Institute of Infectious Diseases, 4-7-1, Gakuen, Musashimurayama, Tokyo, 208-0011, Japan

^b Department of Pathology, National Institute of Infectious Diseases, 4-7-1, Gakuen, Musashimurayama, Tokyo, 208-0011, Japan

^c Office of Biologics II, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, Shin-Kasumigaseki Bld., 3-3-2 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo, 100-0013, Japan

ARTICLE INFO

Article history:

Received 25 September 2008

Received in revised form

26 December 2008

Accepted 23 January 2009

Available online 31 January 2009

Keywords:

Acellular pertussis vaccine

Quality control

Local reaction

ABSTRACT

Two batches each of diphtheria–tetanus–acellular pertussis vaccine (DTaP) and that combined with inactivated polio vaccine purchased from the U.S.A., European and Asian markets were compared with Japanese DTaPs by Japanese control tests for DTaP and laboratory models for local reaction. All the imported vaccines met Japanese criteria for toxicities of acellular pertussis vaccine except for the toxicity to mouse weight gain (body weight decreasing (BWD) toxicity). When injecting into mouse footpad, rabbit back skin and mouse quadriceps muscle, the imported vaccines induced much severer inflammation and tissue injury comparing to Japanese DTaPs irrespective of animal species, injection site and injection volume suggesting that these vaccines may induce stronger local reactivity.

© 2009 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

In the mid 1970s, Japanese immunization program with diphtheria–tetanus–whole cell pertussis vaccine (DTwP) was temporarily suspended after two cases of post-vaccination death. According to the loss of public confidence in the safety, acceptance rate of the vaccination was decreased and resulted in the recurrence of whooping cough until introduction of DTaP in 1981 [1]. The new vaccine development was targeted to reduce detectable toxicities to one tenth of the level of DTwP. Quantitative laboratory test methods necessary for achieving the goal were developed [2] and implemented in Minimum Requirements for Biological Products of Japan (Japanese Minimum Requirements) in 1981 for controlling newly developed acellular pertussis vaccines (aPs) [3]. Despite there is some variation in the vaccine formulation depending on the source manufacturer, a certain extent of consistency of the vaccines irrespective of deriving manufacturer has been achieved by the uniform regulations on the levels of potencies and antigen contents prescribed in Japanese Minimum Requirements. Japanese DTaPs are highly safe and effective [4]. DTaPs using exported aP bulk materials from Japan were licensed in the U.S.A. for the fourth and fifth

doses in 1992. Three DTaP products developed in the U.S.A. and Europe were licensed in the U.S.A. in 1996 and fully implemented in 1997. The implementation of DTaP was followed by other countries [5,6].

Vaccines from different manufacturers need to have a certain level of consistency to be used interchangeably in the primary and booster immunizations. Although DTaPs have been used in Japan, the U.S.A., Europe and some Asian countries for decades, there have been no attempt of direct comparison of the available vaccines even in a laboratory test so far.

Severe local reactions particularly to booster immunizations with DTaP have been reported in recent years [7–10], while local reactions to the primary dose have not been noted. However, the surface observation of injection sites, which is the only clinical measure for evaluating local reactions to vaccines, might have a limitation in detecting inflammatory reactions, if any, to a vaccine injected deeply into muscles as far as not showing evident reactions such as strong swelling. Japanese DTaPs are administered subcutaneously (Japanese Minimum Requirements), while those in other countries are given intramuscularly and all the vaccines have been regarded clinically tolerated.

In the present study, we compared the DTaPs for subcutaneous use and those for intramuscular use in mouse footpad swelling, rabbit skin swelling and mouse intramuscular injection models for local reaction. The footpad swelling test using mouse or rat has been utilized for investigating local reactions to pertussis vaccine [11–14] and also the rabbit skin test has been reported in relation

* Corresponding author at: Office of Biologics II, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, Shin-Kasumigaseki Bld., 3-3-2 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-0013, Japan. Tel.: +81 3 3506 9449; fax: +81 3 3506 9495.

E-mail address: horiuchi-yoshinobu@pmda.go.jp (Y. Horiuchi).

to local reactions at injection sites [15,16]. However, little is known about their clinical relevance to DTaP-related local reactions. We developed a laboratory test system based on the combination use of animal species or strains, injection sites and injection volumes for evaluating equivalence or difference of vaccines in terms of local reactogenicity.

DTaPs of various sources were directly compared by Japanese control tests and the laboratory test system for local reaction and were found to be significantly different depending on their source. We are presenting the results to discuss a possible impact on safety of the different vaccines in the present paper.

2. Materials and methods

2.1. Reference preparation

Reference Pertussis Vaccine for toxicity tests Lot 2 (Reference Vaccine) was a lyophilized whole cell preparation of inactivated pertussis organisms being used for the National Control Tests for acellular pertussis vaccines in Japan [3]. Its assigned unit values of body weight decreasing (BWD), leukocytosis-promoting (LP) and histamine-sensitizing (HS) toxicities were 1368 BWDU, 36.0 LPU and 48.0 HSU per vial, respectively. A vial of the vaccine was reconstituted in 12 mL of physiological saline and was serially diluted at four fold intervals from 1 in 1 to 1 in 64 for use.

2.2. Vaccines

Two batches each of DTaP and DTaP-inactivated poliomyelitis vaccine (IPV) used in the present study were for intramuscular use and were purchased from the U.S.A., European and Asian markets. Japanese DTaPs which were for subcutaneous use were those submitted for National Control Tests during 1999 and 2005. Batches of the imported vaccines and a representative Japanese DTaP were designated as A, B, C, D and J, respectively, and their formulations are shown in Table 1.

2.3. Pertussis toxicity tests

BWD, LP and HS toxicity tests were performed according to Japanese Minimum Requirements [3]. In brief, groups of 10 female mice, 4 weeks old (SLC-ddY, specific-pathogen-free (SPF) grade, Shizuoka Laboratory Animal Center, Shizuoka, Japan) were intraperitoneally injected with 0.5 mL of a test vaccine or a serial dilution of Reference Vaccine. Their body weight change during 16 h after injection was measured for testing BWD toxicity [17]. The mice were bled from their tail veins 3 days after injection to count peripheral leukocytes by a microcell counter (Coulter counter Z1, Beckman Coulter Co., Ltd., Tokyo, Japan) for testing LP toxicity [18]. For testing HS toxicity, the mice were intraperitoneally challenged with 4 mg of histamine dihydrochloride (Sigma Chemical

Co., Ltd., St. Louis Mo., USA.) in 0.5 mL of physiological saline on the 4th day of sensitization followed by rectal temperature measurements 30 min later using an electric thermometer (Natsume Seisakusho Co., Ltd., Tokyo, Japan) [19]. BWD, LP and HS toxicities of a test vaccine were calculated relative to those of Reference Vaccine according to the parallel line assay method using logarithmic dose and the mouse body weight change, logarithmic leukocyte count and the rectal temperature, respectively [20]. Approximate sensitivity limits of the tests were reported to be 1 BWDU/mL, 0.16 LPU/mL and 0.04 HSU/mL, respectively [2]. In addition to the HS toxicity of 4-day sensitization prescribed in Japanese Minimum Requirements, acellular pertussis vaccine was reported to show a peak sensitization of mice also more than 10 days after injection [21]. Therefore, HS toxicity was measured also on the 11th day of sensitization (late appearing HS (LHS) toxicity) in addition to the ordinal 4th day (early appearing HS (EHS) toxicity) [22]. The tests for reversion to EHS as well as LHS toxicities were done on the vaccine samples incubated at 37 °C for 4 weeks.

2.4. Mouse footpad swelling model

Eight weeks old SPF female mice of BALB/c strain (Charles River Japan Inc., Yokohama, Japan) were used. Groups of 7 mice each were allocated to test vaccines and were injected subcutaneously with 50 µL of a vaccine into their right footpads. The opposite footpad of each mouse was injected with the same volume of pyrogen-free saline (Otsuka Pharmaceuticals Co., Ltd., Osaka, Japan) as the control. Thickness of the footpads was measured by a laser-equipped gauge (Natsume seisakusyo Co., Ltd., Tokyo, Japan) and the difference between the thickness of right and left footpads was taken as the swelling reaction. Two mice each from the groups were anesthetized and sacrificed on the 5th day to take specimens of footpad for histological examination. The footpad specimens were fixed with 10% phosphate-buffered formalin and were decalcified in phosphate-buffered saline (PBS) (pH 7.4) containing 10% EDTA before embedding in paraffin. The footpads were horizontally sectioned through the metatarsal region and stained with hematoxylin and eosin (HE).

2.5. Rabbit skin swelling model

Twenty weeks old female rabbits of Japanese white strain (Kitayama Labes Co., Ltd., Nagano, Japan or Japan Laboratory Animals, Inc., Tokyo, Japan) weighing approximately 3.5 kg were housed in cages separately in an air-conditioned animal room. Clipping off the hair on the back, the rabbits were intradermally injected with a 100 µL-volume of a vaccine sample. Groups of three rabbits each were injected at more than two different sites and the diameter of swellings at the injection sites was measured for 3 weeks with calipers daily after the injection to calculate mean area of swellings for each day. In another experiment, 2 rabbits were anesthetized to

Table 1
Formulation of vaccines.

Vaccines	PT ^a	FHA ^a	PRN ^a	Fimbria ^a	Dtd ^b	Ttd ^b	IPV			Aluminium salt	AI ^{***} (mg/dose)
							Type 1 ^c	Type 2 ^c	Type 3 ^c		
A	DTaP	25	25	8	25Lf	10Lf				Hydroxide	0.5
B	DTaP	10	5	3	15Lf	5Lf				Phosphate	0.33
C	DTaP-IPV	25	25	8	25Lf	10Lf	40	8	32	Hydroxide	0.5
D	DTaP-IPV	25	25		≥30IU	≥40IU	40	8	32	Hydroxide	0.3
J	DTaP	23.4	23.4		≤15Lf	≤2.5Lf				Phosphate	0.08

^a µg/dose.

^b Lf: limit of flocculation units/dose; IU: international units/dose.

^c D-Antigen units of poliovirus/dose.