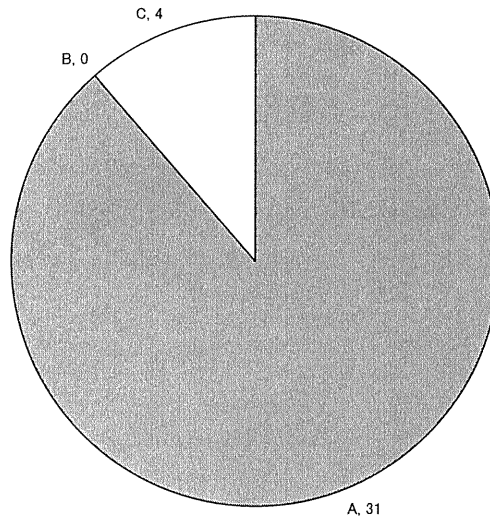


活動をしています。この研究班で、現状では手書きの報告書を、コンピューター上で入力したものを提出できるように電子化した CD ファイルを作成し、自治体に配布を開始しています。

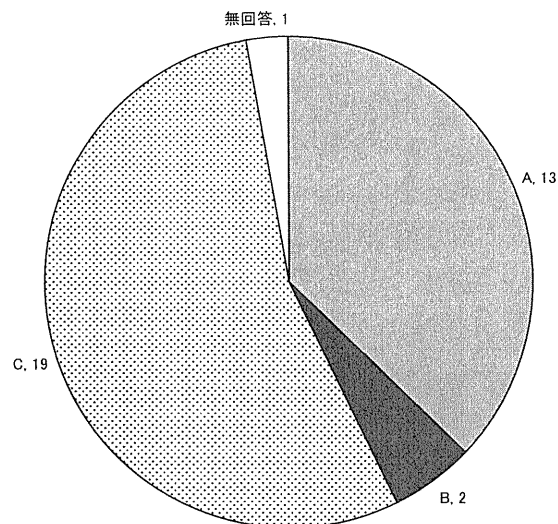
①この電子化された報告書システムのことをご存知ですか？（一つを選択）

- A. 知らない B. 知っている C. 聞いたことはある



②副反応の報告は、この CD ファイルを使用して記載した報告書をプリントアウトして提出してもよいことになっています。このようなシステムは、医師からの報告数増加や貴担当部署における業務効率の向上のために有用と考えられますか？（一つを選択）

- A. 考えられる B. 考えられない C. わからない



<理由>

A. 考えられる

- * 報告数の増加になるかは不明ですが、解読できない文字を問い合わせる手間はなくなるので、業務効率は向上する可能性があると考えます。
- * 文字が読みづらい時もあるため、確認作業などが減らせ業務効率は上がると思われる。
- * 通常の業務でコンピューター入力が主流であり、報告書が読みやすくなる。
- * 医師の手書きの手間がなくなる
- * 手書きよりも記入しやすい。
- * 作業が減ると思われるから。
- * 県等への報告の際に、電子データの方が処理しやすいと考えられるため。
- * PC内での管理も可能となる。紙ベースでの管理と併せ、正確な管理体制に役立つ。
- * 医師の年齢や性格等によっては、手書きが適する場合があります。

B. 考えられない

- * 手書きのものをコンピューター入力することにより、医師からの報告数増加に直接影響するとは考えにくいですが、医師の作業面での効率は上がると思う。市町の業務の効率はあまり変わらないと思う。
- * ①小さな町では年に1回あるかないかのことであり、そのためにシステムを入れても1年たつと使い方を忘れてしまう可能性が高い。②医師1名の小さな診療所では、パソコンを活用していない診療所もあり、手書きでなければ対応できない。

C. わからない

- * 報告書の作成は医療機関で行っており、直接報告数の増加に繋がるかは不明です。
- * 上記(2)の理由も否定できないことから、CDファイル活用が即、医師からの報告数増加につながる

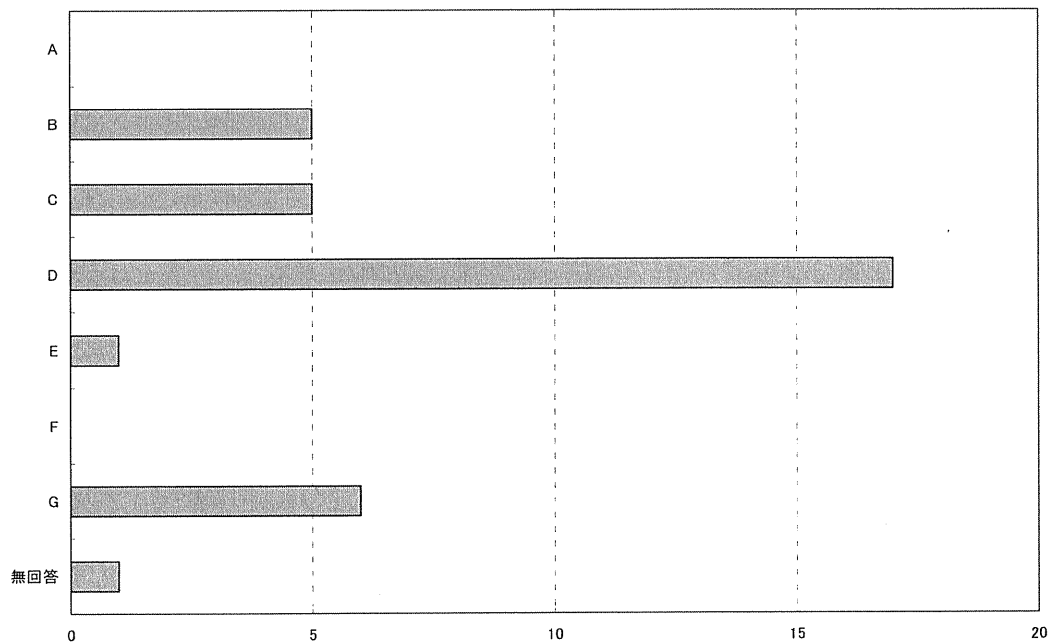
るかまではわからないが都合は良いと考える。活用に向けた対処は必要と思う。当町は人口及び年間出生数が非常に少なく予防接種対象者数も少ない。そのため、副反応報告を扱う事例も少ない状況のため、担当部署の業務効率の向上に直結とはならない。しかし、都市部の大きな市町行政にとっては業務効率向上につながると考える。

- * 手書きをするよりもパソコン上で入力することで記録作成の時間短縮になると思いますが、すべての医師がパソコン上で入力により業務効率が向上するかは不明であるため。
- * 高齢の医師の中には、パソコンが苦手な方がいて、結局手書きしたものをこちらで入力しなおすことになる。また、今のところ件数が殆どない為、事務量として多くない。予測だが、事が起こった場合、この報告以外の手続きの方が煩雑になると恐れ、特に事務量の軽減にはつながらないのではないかと。
- * 医療機関とのやりとりが手書きの紙ベースのものが多く、活用されるかがわからないため。
- * 医師の高齢化が進んでいるため、電子化に対応していただけるかが分からない。現実には、電子カルテになっていない医療機関が多い。
- * パソコンが診察室にある医師ばかりでなく自宅にしかない場合もあるため。
- * すべての医師がパソコン操作に明るいわけではないため。
- * CD ファイルの内容が分からないため

③貴市町でこの CD ファイルを入手したら、医師への周知・普及にご協力いただけるでしょうか？

(一つを選択)

- A. すでに活用している
- B. 積極的に協力する
- C. 協力してもよい
- D. システムの内容次第
- E. 協力は難しい
- F. 協力できない
- G. わからない



<理由>

B. 積極的に協力する

- * 副反応報告体制そのものを医師も担当部署スタッフも再認識、再確認できる良い機会、きっかけになると考える。

C. 協力してもよい

- * 医師によって希望の有無があると思われるため、医師と相談のうえ希望をもとに周知、普及を図りたい。
- * 電子カルテの普及が進んでいる中で、副反応報告の電子化の希望もあると考えられるため。

D. システムの内容次第

- * CD ファイルの内容が分からないため。
- * 内容が不明だから。
- * 内容を確認し、医師会と協議し導入できるか決定していきたい。
- * 内容を知らないため。また、医師への周知・普及には地元医師会の了解も必要。
- * これを使うことによって、県や国への報告が迅速に行われるというメリットがあれば活用したい。
例えば、とりあえずまず、副反応があったという報告を上げておいて、その他の手続き（報道への公表手続きや会議の招集、その他の事務）を報告後にしてもいいというシステムになっていて、その一環としてのCD活用なら。
- * 医療機関の反応が予測できないため。
- * 近隣市町と足並みをそろえて、委託医療機関にとって負担とならない内容であれば検討したい。
- * 自治体と平行して、所属する医師会への提供・提案が良いと思います。
- * 毎年、各協力医療機関に予防接種の説明でまわっているので周知等については可能だと考えます。

G. わからない

- * 医師会との協議による。
- * 医師会に相談したい。
- * 医師会に協議した上での協力となります。
- * 国、県、医師会等とも連携や調整が必要であると考えますので、現時点ではなんともお答えできません。
- * システムの内容が不明なため。医師会との調整。

無回答

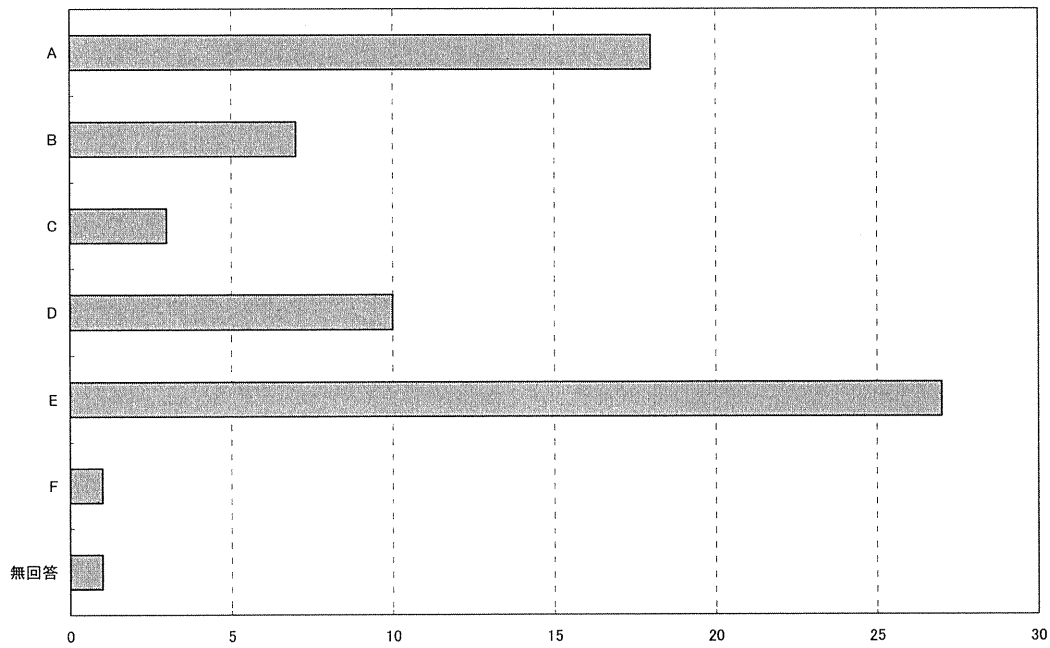
- * すべての医師がパソコン操作に明るいわけではないため。

【予防接種後健康被害救済について】

(4) 予防接種後に生じた健康被害救済に関しては、患者側の申告を基点に動き出す制度になっています。貴市町の担当部署として、現状で問題と感じられるものを選択してください（複数回答可）。

- A. 制度に関して患者側の認識が薄い／患者側に知られていない。

- B. 制度に関して医師の認識が薄い／医師に知られていない。
- C. 対象となる可能性のある事例の申請がなされていない。
- D. 報告の制度自体が煩雑である／わかりにくい。
- E. 案件を処理した経験が少ない／ない。
- F. 制度の運用に現状のマンパワーが追いつかない。



<その他の問題点>

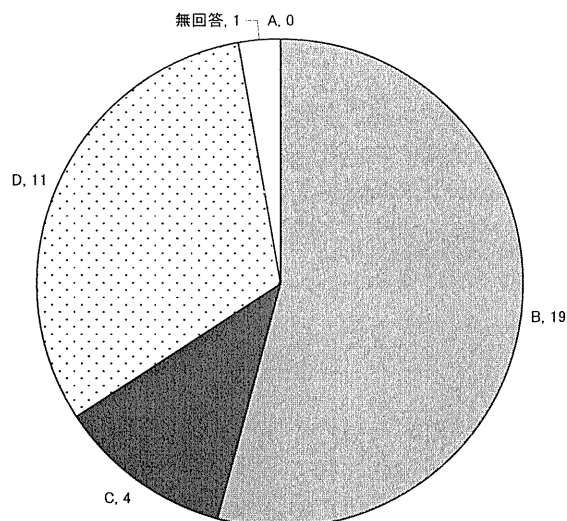
- * 幸いにも健康被害として案件を処理すべき事態を経験したことがない。実際に発生していないのか、患者側の認識が薄くまたは周知されていないためなのかは不明。
- * ガイドラインには、全体の流れはありますが、自治体が動くべき行動マニュアルがほしい。健康被害調査委員会において、どのような書類が必要であるか。また、事例集があれば、参考にしたいです。健康被害は症例が少ないため、過去に健康被害症例を厚生労働省に提出した自治体に話を伺う機会があると、とても参考になります。

<無回答の市町のコメント>

- * 予防接種法及び規則等に従い手続きを行っています。

(5) 貴市町村における、予防接種健康被害調査委員会の設置状況について、該当するもの一つを選択してください。

- A. 委員を選任し、定期的開催している：年・月に（ ）回
- B. 委員を選任し、必要が生じた時に開催している
- C. 委員は選任しておらず、必要に応じて対応する（過去5年間に委員会の開催経験あり）
- D. 委員会は設置していない（過去5年間に委員会の開催経験なし）



(6) 平成 20、21、22、23 年の各年度（平成 23 年度は平成 23 年 12 月まで）で、予防接種健康被害調査委員会は何回ずつ開催しましたか？

35 市町の合計

20 年度：2 回

21 年度：0 回

22 年度：1 回

23 年度：0 回

無回答：4 市町

【誤接種について】

(7) 貴市町で平成 20 年度以降、予防接種に関わる過誤（誤接種）の発生は把握されていますか？ はいの場合、どのような事例でしょうか？

A. はい：26 市町 B. いいえ：9 市町

↓

A. はい、と回答した 26 市町において把握された具体例（複数回答可）

a. 接種種別の誤り：例-MR を接種すべきところ DTP を接種

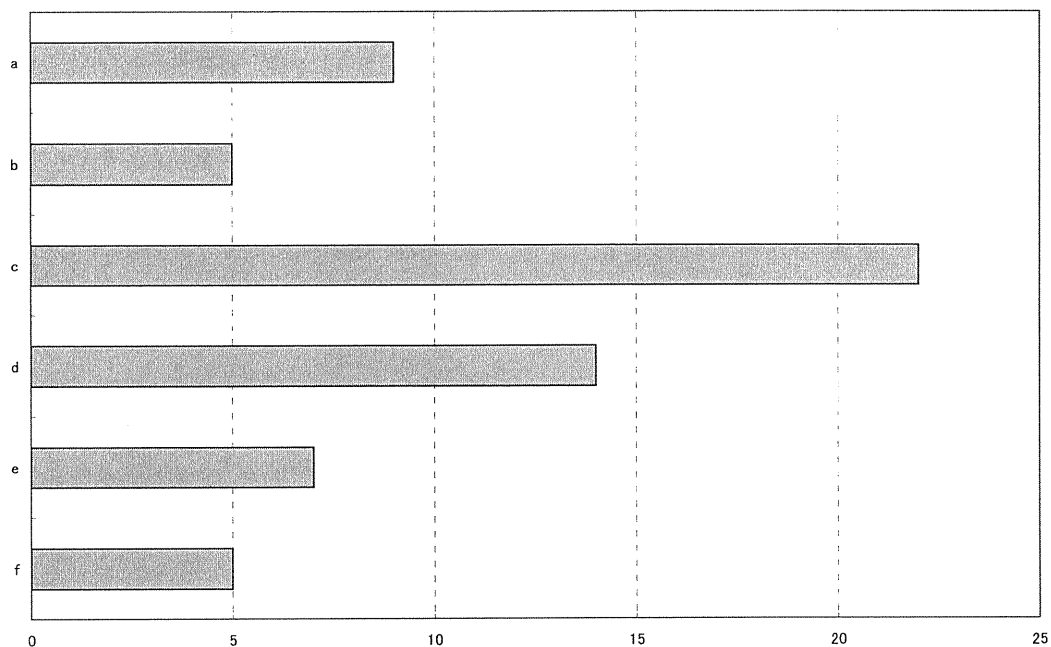
b. 接種量の誤り

c. 接種間隔の誤り：例-28 日空けるべきところ 26 日で接種

d. 接種年齢の誤り

e. 接種対象者の誤り：例-兄に接種すべきところ、妹に接種

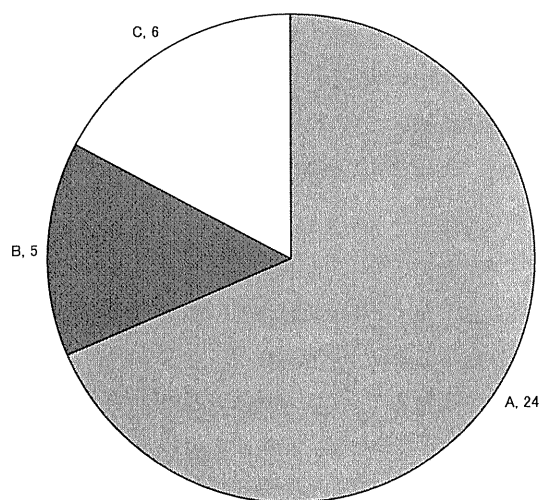
f. 有効期限切れのワクチンの接種



※把握されたと回答した市町の数であって、件数ではない。

(8) 誤接種の発生防止対策として、具体的な活動、あるいはその予定はありますか？

- A. ある B. ない C. 検討中



<A. ある、と回答した 24 市町における具体例>

- * ①予防接種医療関係者研修会の開催 ②医療機関に事故防止のための掲示物を配布（ワクチン接種前最終確認と接種量について） ③注意喚起の通知送付
- * ①従事者間での確認の徹底 ②保護者への案内通知に注意喚起の内容を盛り込む
- * ①予防接種の事故予防マニュアルの配布 ②予防接種実務者研修会の開催
- * ①H23.10に、ヒブワクチン、小児用肺炎球菌ワクチン接種等を複数回受ける乳幼児も多くなってきていることから、生ワクチン→他ワクチン、不活化ワクチン→他ワクチンの接種間隔以外にもそれぞれのワクチンが持つ接種間隔があることを理解いただくため、定期予防接種及び任意予防接種の接種間隔等をまとめた一覧表を作成した。②町内、隣町医療機関の医師、事務室に配付した。③保護者には各ワクチン接種を希望された時に、個々に接種スケジュールの相談にのって助言している。 ☆町内には同時接種ができるワクチンであっても同時接種に対応いただける医師が居ず、接種スケジュールを立てるのが非常に大変である。
- * ①母子健康手帳持参の徹底…現在は持参が原則であるものの、忘れた、紛失した場合は接種済証を発行して対応しているが、24.4.1～持参していない場合は接種できないとし、医師会と連携し、確認の徹底を行う。②保護者に対し、受け方の再度の周知を行う。
- * 予防接種説明会を医療機関向けに開催する予定。
- * 注意喚起チラシの配布、誤接種した医療機関へ再発防止策の検討を指導
- * 当日の保健師の数を増やして2重チェック体制としている。
- * 医療機関へ誤接種防止マニュアルの配付及び予防接種一覧表の配付
- * 通知、受付、問診、準備、接種時に確認をしている。
- * 非接種者及び接種するワクチン等を複数の者で確認しあい、接種する医師にも確認していただくから、接種を行っております。
- * ①接種対象者の確認を、母子健康手帳・予防接種台帳で実施している。②問診時、他のワクチンとの接種間隔の確認を、母子健康手帳・保護者に確認している。③ワクチン確認（種類・有効期限）を複数のスタッフで行っている。④接種時に、ワクチン確認を接種医も行っている。
- * ①保護者への健康教育（赤ちゃん訪問に加え、離乳食講習、7か月相談、1歳6か月検診、子育て支援センターでの健康教育等、保護者への教育機会を増やした。） ②医療機関への情報提供（県内、市内で事故があった際の情報提供ファックス
- * 今年度末に、医師会単位で説明会を開催する予定です。
- * 平成23年度末（平成24年3月下旬）に、医師会を通して、誤接種防止の研修会及び平成24年度予防接種実施方法の研修会を実施する予定。
- * ①集団接種のため、接種対象者名簿を用意し、対象者確認を行う。②予診票の内容・記入もれ等のダブルチェックを行う。③接種前に接種者名・年齢の確認を徹底する。
- * ①医師会と一緒に予防接種講演会を実施。②誤接種事故が発生すると、医師会を通じて予防接種実施医療機関に注意喚起の文章を出している。
- * 事故防止マニュアルを医療機関に配布。県主催の事故防止の講演会に医師・看護師・事務の者が参加。

- * ①チェックマニュアルの作成 ②問診担当者の増員
- * ①研修会の開催 ②事件事例一覧を医療機関に配布
- * 町予防接種事故防止マニュアル確認チェックリストの作成／事故防止マニュアルの作成
- * ①予診票交付時には、母子手帳持参でないと交付できない。②平成 24 年度より、接種者は、母子手帳持参でないと接種することができない。
- * 研修会を実施予定
- * 年度開始前に、事業の説明文書に誤接種防止に関する啓発を盛り込む予定としている。また、事例発生時には、事例に応じて文書による周知を実施することとしている。

<B. ない、と回答した市町のコメント>

- * すでに交付されている母子健康手帳向けに新ワクチンの接種記録追加ページを作成し、プリントしたものを委託医療機関に配布する予定。

<C. 検討中、と回答した市町のコメント>

- * 予防接種実施医療機関内での複数の関係者による接種内容の確認をしてもらう。

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

予防接種後副反応とワクチン品質の関連性に関する研究

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
研究協力者 片岡 紀代 国立感染症研究所 検定検査品質保証室
山本 明彦 国立感染症研究所 細菌第二部
堀内 善信 国立感染症研究所 細菌第二部

研究要旨

近年、海外で製造されたワクチンが国内で承認され使用されるケースが増加していることから、海外で製造され国際的に広く使用されている精製百日せきワクチンをベースとした混合ワクチンのエンドトキシン測定が LAL 試験により適切に行えるか検討したところ、エンドトキシン試験を阻害するワクチンが存在し、エンドトキシンの発熱活性等の活性も阻害することが明らかとなった。当該ワクチンを遠心後にリン酸バッファーで前処理することによりエンドトキシンの発熱活性を検出できる可能性が示されたが、エンドトキシン試験を適用する際には、試験に対する阻害作用を示す製剤が存在するため、十分な注意を払う必要がある。

A. 研究目的

欧米を中心に精製百日せきワクチン（aP ワクチン）をベースとした混合ワクチンの実用化が広がり、aP ワクチン及び aP ワクチンをベースとした混合ワクチンに関する WHO ガイドラインが 1998 年に作成された。ガイドラインにおいて、ワクチン中のエンドトキシンを管理する試験として、エンドトキシン試験（*Limulus amoebocyte lysate* (LAL) 試験）が記載された。我が国では、2004 年の生物学的製剤基準（生物基）の改正においてエンドトキシン試験が aP ワクチン及び沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン（DTaP ワクチン）の医薬品各条に追加されたが、導入時の検討において我が国の DTaP ワクチンの中には、発熱活性を保持したまま LAL 活性のみを強く阻害するバッチが存在することがわかり、LAL 試験でエンドトキシンを管理するには通常の反応干渉因子試験だけでは不十分であることがわかった（Biologicals, 29, 55-8, 2001）。したがって、製造方法の異なる DTaP ワクチンについては、LAL 試験の適用に際して問題がないか確認を行う必要がある。近年、海外で製造されたワクチンが

国内で承認され使用されるケースが増加していることから、海外で製造され国際的に広く使用されている DTaP ワクチン及び DTaP ワクチンに不活化ポリオワクチンが混合された DTaP-IPV ワクチン中のエンドトキシン測定が LAL 試験により適切に行えるか検討した。

B. 研究方法

1. ワクチン及び試薬類

海外で製造された市販 DTaP 及び DTaP-IPV ワクチンならびに国産の市販 DTaP ワクチンを用いた（Table 1）。希釈用の蒸留水及び生理食塩水には、エンドトキシンフリーの製品を使用した。

2. エンドトキシン標準品

日本薬局方エンドトキシン標準品（JPSE : *Escherichia coli* UKT-B 株由来）又は百日咳 I 相菌東浜株から熱フェノール・水抽出法により精製したエンドトキシン（BP-LPS）を用いた。被検試料にエンドトキシン標準品を添加したものを、それぞれの試験において同時に測定し、反応干渉因子の有無を評価した。

3. LAL 試験

生物基のエンドトキシン試験法に準じた方法により行った。ライセート試薬はエンドスペシー（生化学バイオビジネス）、測定器はウェルリーダーSK603（生化学バイオビジネス）を用いた。操作方法は、ライセート試薬の添付文書に記載された標準操作法：カイネティック比色法に従い、反応液の吸光度経時変化率（mAbs/min）を測定した。検体中のエンドトキシン量は、エンドトキシン標準液に対する相対活性として平行線定量法を用いて算出した。

4. ウサギ発熱試験

生物基の発熱試験に準じた方法により行った。ただし本研究では、エンドトキシン標準品として BP-LPS を使用し、エンドトキシン標準品及び検体はそれぞれ 3 倍間隔で階段希釈し測定に用いた。エンドトキシン標準液及び被検試料（1.0 mL/kg）をウサギ（日本白色種雌性：北山ラベス又は日本医科学資材）の耳静脈から投与し、高精度サーミスタ温度データ集録装置 K730（テクノセブン）を用いて 2 分間隔で 3 時間直腸体温を測定した。発熱活性は、測定時間中の最高体温から注射前体温の差し引いた体温上昇として求めた。

5. *In vitro* エンドトキシン試験

ウサギ（日本白色種雌性：北山ラベス又は日本医科学資材）2羽からヘパリン存在下で採取した末梢血を 2 時間以内に用いた。生理食塩水 0.75 mL を分注した 1.5 mL 遠心用チューブに、生理食塩水で階段希釈したエンドトキシン標準液（BP-LPS）又は被検試料 0.1 mL を混合し、さらに末梢血 0.15 mL を混合液に加えて軽く振とうし、37°C で 8 時間インキュベートした。上清を 500 × g（2 分間）の遠心操作により回収し、-20°C で凍結保存した。なお、ウサギ末梢血は、個体別に使用し独立した測定を行った。上清中のプロスタグランジン E₂（PGE₂）量を、高感度 PGE₂ 測定キット（Assay Designs, Inc.）を用いて測定した。検体中のエンドトキシン量は、エンドトキシン標準液に対する相対活性として平行線定量法を用いて算出した。

（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

海外製の DTaP 及び DTaP-IPV ワクチンのエンドトキシン量を LAL 試験により測定したところ、0.04~0.25 EU/mL と国内製 DTaP ワクチンとほぼ同等の活性であったが、ワクチンにエンドトキシン標準品（JPSE）を添加し 1 週間 4°C で保存後に測定した結果、添加エンドトキシンの LAL 活性に強い阻害作用を示すが存在した。そこで、DTaP ワクチン中に混入する可能性が高い百日咳菌由来の BP-LPS を用いて、エンドトキシン添加後の LAL 活性の経時的な変化を調べた。バッチ A は添加後 1 時間で添加エンドトキシンの約 50% の活性に減少し、3 日後にはほとんど LAL 活性が消失することが明らかになった（Figure）。

そこで、LAL 試験に対し強い阻害作用を示す DTaP ワクチン（バッチ A）が、エンドトキシンの生物活性に対しても阻害作用を示すか評価するため、ウサギ発熱試験及び *in vitro* エンドトキシン試験により検討した。LAL 試験に阻害作用を示したバッチ A と阻害作用を示さなかった国内製 DTaP ワクチン（バッチ J）に BP-LPS を添加し 4°C で 1 週間保存後に発熱活性及び PGE₂ 誘導活性を測定した。その結果、エンドトキシンを添加した国内製 DTaP ワクチンは陽性対照と同等の生物活性を示したのに対し、エンドトキシンを添加したバッチ A ではいずれの試験においてもエンドトキシン無添加の被検試料と同等の活性しか示さなかった（Table 2）。

LAL 試験に阻害作用を示した国内製 DTaP ワクチンに 0.25 M リン酸バッファーを添加することで LAL 活性が回復した経験があったことから（Vaccine, 21, 1862-6, 2003）、バッチ A にリン酸バッファーを添加したが、LAL 活性に変化は見られなかった。そこで、バッチ A に BP-LPS を添加し、4°C で 1 週間保存後に 15,000 rpm（10 分

間) 遠心し、アルミニウムゲルを含む沈渣にリン酸バッファーを加え、LAL 活性を測定したところ、リン酸バッファー添加直後に 60%程度の活性が回復したが、その後徐々に活性が低下し 1 週間後には約 40%の活性となっていた。遠心後の上清に、LAL 活性は認められなかったが、上清に BP-LPS を添加したところ、エンドトキシン添加直後から 18%程度の LAL 活性しか検出されず 1 週間後の活性も 16%と低い活性であった。

一方、同様の方法で測定したリン酸バッファーを加えた沈渣及びエンドトキシンを添加した上清の発熱活性は、いずれも陽性対照とほぼ同等の活性を示し、遠心後にリン酸バッファー処理を行うことにより発熱活性が復帰することがわかった。*In vitro* エンドトキシン試験では、上清に添加したエンドトキシン活性は陽性対照と同等の活性が検出されたが、リン酸バッファーを加えた沈渣では 17.1 EU 相当/mL と添加した一部のエンドトキシン活性しか検出できなかった (Table 3)。

D. 考察

本研究で検討した海外製の DTaP 及び DTaP-IPV ワクチンのうち、バッチ A においては、ワクチン中のアルミニウムゲルを含む沈渣だけでなく、上清にも LAL 活性に対する阻害作用を示すことが明らかとなった。また、本ワクチンではリン酸バッファーによる前処理を用いても添加エンドトキシンの LAL 活性の回収が部分的であったことから、LAL 試験によりワクチン中のエンドトキシンを検出することは困難であると考えられた。一方、発熱試験では、バッチ A 中のエンドトキシンを直接検出することは困難であったが、ワクチンを遠心後リン酸バッファーで前処理することでエンドトキシンを検出できる可能性が示された。*In vitro* 試験では、ワクチンの上清中のエンドトキシンを測定することはできたが、沈渣に存在するエンドトキシンはリン酸バッファーによる前処理を用いても部分的な検出しかできなかった。本研究で検討したワクチンのうちバッチ A のみにエンドトキシン

活性を阻害する因子が含まれていると考えられたが、本研究において原因因子を特定することはできなかった。

E. 結論

LAL 試験は、感度、精度及び再現性に優れ、また簡便な試験法であることから WHO ガイドラインでも推奨され、様々な国でワクチン中のエンドトキシン検出に用いられている。しかし、本研究で明らかになったようにエンドトキシンを測定する試験に対して阻害作用のある製剤が存在するため、製剤中のエンドトキシン量を評価するには充分注意を払う必要がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Naito, S., Ito, Y., Kiyohara, T., Kataoka, M., **Ochiai, M.**, Takada, K. Antigen-loaded dissolving micro-needle array as a novel tool for percutaneous vaccination. 2012, Vaccine, 30 (6), 1191-7.
2. Kataoka, M., **Ochiai, M.**, Yamamoto, A., Horiuchi, Y. 2012, A need for careful evaluation of endotoxin contents in acellular pertussis-based combination vaccines. Biologicals, 40, 49-54.

2. 学会発表

1. Naito, S., Ito, Y., Kiyohara, T., Kataoka, M., **Ochiai, M.**, Takada, K. Epidermal vaccination of hepatitis A using a dissolving microneedle array, 5th Vaccine and ISV Global Congress, Seattle, United States, 2011 年 10 月
2. **落合雅樹**、浅野貴春、薮崎克己、廣野泰亮、光散乱法を用いたアンチトロンビンⅢ製剤中のエンドトキシン測定、第 17 回日本エンドトキシン・自然免疫研究会、兵庫、2011 年 12 月

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

Table 1 Formulation of vaccines

| Vaccines | PT ^a μg/dose | FHA ^b μg/dose | PRN ^c μg/dose | Fimbrie μg/dose | Dtd ^d | Ttd ^e | IPV | | | Aluminum salt | Al ⁺⁺⁺ mg/dose |
|------------|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|--------------------|--------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------|------------------------------|
| | | | | | | | Type 1 ^f | Type 2 ^f | Type 3 ^f | | |
| A DTaP | 25 | 25 | 8 | | 25Lf ^g | 10Lf ^g | | | | Hydroxide | 0.5 |
| B DTaP | 10 | 5 | 3 | 5 | 15Lf ^g | 5Lf ^g | | | | Phosphate | 0.33 |
| C DTaP-IPV | 25 | 25 | 8 | | 25Lf ^g | 10Lf ^g | 40 | 8 | 32 | Hydroxide | 0.5 |
| D DTaP-IPV | 25 | 25 | | | ≥30IU ^h | ≥40IU ^h | 40 | 8 | 32 | Hydroxide | 0.3 |
| J DTaP | 23.4 | 23.4 | | | ≤15Lf ^g | ≤2.5Lf ^g | | | | Phosphate | 0.08 |

^a:PT:pertussis toxin

^b:FHA:filamentous haemagglutinin

^c:PRN:pertactin

^d:Dtd:diphtheria toxoid

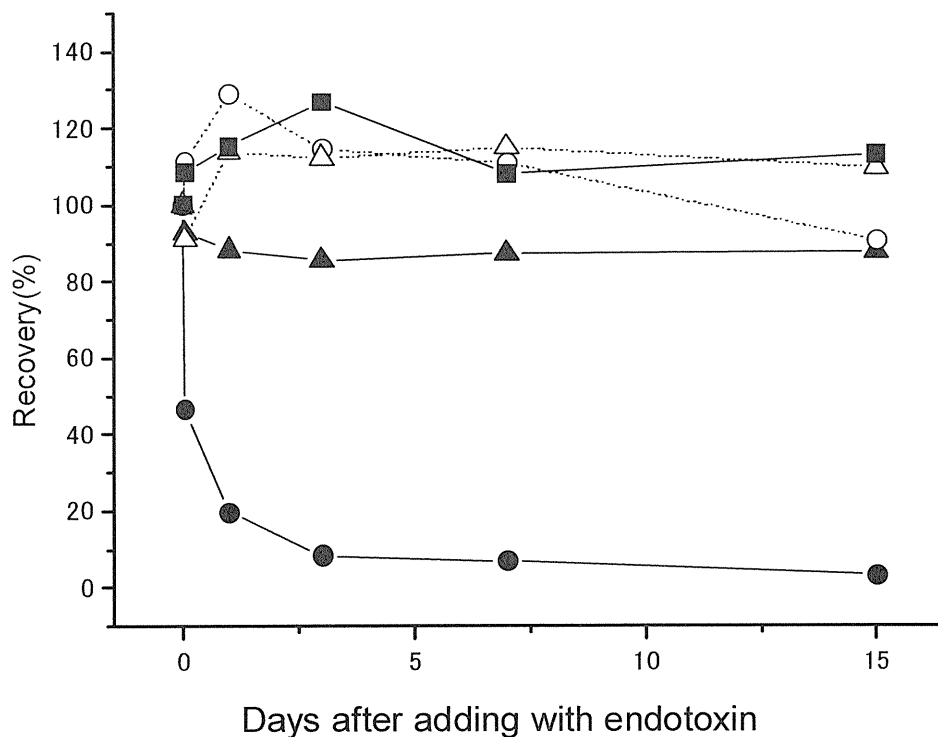
^e:Ttd:Tetanus toxoid

^f:D:antigen units of poliovirus/dose

^g:Lf:Limit of flocculation units/dose

^h:IU:International Units/dose

Figure Kinetics of interfering effect of acellular pertussis-based combination vaccines on LAL activity of Bp-LPS



DTaP batches A (●), B(▲) and Japanese DTaP batches (■), DTaP-IPV batches C(○) and D (△) were spiked with Bp-LPS at 100 EU/mL and stored to monitor the change in detectable LAL activity at 4 °C for 1 hr, 1, 3, 7 and 15 days. The results of Japanese batches represent weighted means of 5 batches from 5 Japanese manufacturers. Batch A markedly interfered with LAL activity of Bp-LPS, while other batches showed no effect. Vertical bars represent 95 % confidence intervals of recovery values.

Table 2 Effect of DTaP vaccines on the activities of LPS

| Samples | LAL test | | Pyrogenicity | | PGE ₂ induction | |
|----------------------------------|----------|-----------------------|---------------------------|-----------------------|-------------------------------|-----------------------|
| | EU/ml | 95% C.I. ^b | Delta T (°C) ^c | 95% C.I. ^b | EU-equivalent/ml ^d | 95% C.I. ^b |
| Saline + LPS ^a | 78.11 | (67.41 - 90.50) | 0.83 | (0.48 - 1.18) | 100 | |
| Japanese DTaP | 0.03 | (0.02 - 0.03) | 0.05 | (-0.01 - 0.11) | 0.95 | (0.77 - 1.17) |
| Japanese DTaP + LPS ^a | 141.79 | (127.64 - 157.51) | 1.32 | (1.04 - 1.59) | 153.03 | (130.13 - 179.96) |
| DTaP batch A | 0.05 | (0.05 - 0.06) | 0.24 | (0.04 - 0.43) | 1.87 | (1.57 - 2.23) |
| DTaP batch A + LPS ^a | 2.58 | (2.31 - 2.87) | 0.33 | (0.14 - 0.52) | 5.71 | (5.04 - 6.47) |

^a: Kept at 4°C for 1 week after spiking with Bp-LPS at 100 EU/mL

^b: 95% confidence interval

^c: Mean of maximum rise in rectal temperature of 6 rabbits during 3 hours

^d: PGE₂ induction activity calculated in reference to that of Bp-LPS to express as EU-equivalent. The results represent weighted means of 7 independent measurements.

Table 3 Effect of DTaP batch A on the activities of LPS

| Samples | LAL test | | Pyrogenicity | | PGE ₂ induction | |
|---|----------|-----------------------|---------------------------|-----------------------|-------------------------------|-----------------------|
| | EU/ml | 95% C.I. ^e | Delta T (°C) ^f | 95% C.I. ^e | EU-equivalent/ml ^g | 95% C.I. ^e |
| Saline + LPS ^a | 75.81 | (67.57 - 85.06) | 1.02 | (0.28 - 1.76) | 100 | |
| 0.25M PB + LPS ^a | 115.57 | (104.99 - 127.22) | 1.04 | (0.62 - 1.46) | 118.70 | (56.50 - 249.35) |
| (batch A) Sup | 0.04 | (0.02 - 0.07) | N.D | | N.D | |
| (batch A + LPS) Sup ^b | 0.03 | (0.02 - 0.04) | N.D | | 2.20 | (1.62 - 2.97) |
| (batch A) Sup + LPS ^c | 15.95 | (14.20 - 17.91) | 0.88 | (0.09 - 1.68) | 82.76 | (54.40 - 125.88) |
| (batch A + LPS) ppt + 0.25M PB ^d | 38.52 | (35.19 - 42.16) | 0.77 | (0.40 - 1.15) | 17.05 | (11.19 - 25.98) |

^a: Kept at 4°C for 1 week after spiking with Bp-LPS at 100 EU/mL

^b: Kept at 4°C for 3 or 4 days after spiking with Bp-LPS at 100 EU/mL to isolate supernatant by a centrifugation

^c: Kept at 4°C for 1 week before centrifuging and the supernatant was spiked with BP-LPS at 100 EU/mL to keep at 4°C for another 1 week

^d: Kept at 4°C for 1 week after spiking with Bp-LPS at 100 EU/mL and the centrifuged precipitate was treated with phosphate buffer at 4°C for 1 week

^e: 95% confidence interval

^f: Mean of maximum rise in rectal temperature of 3 rabbits during 3 hours

^g: PGE₂ induction activity calculated in reference to that of Bp-LPS to express as EU-equivalent. The results represent weighted means of 4 independent measurements.

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）
予防接種後副反応サーベイランスの効果的な運用とその行政的な活用のあり方に関する研究

分担研究課題：予防接種後副反応サーベイランスの迅速な収集システムに関する研究

研究分担者 新井 智 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

運用可能な予防接種後副反応報告システムの構築を目指して検討を行った。本システムは、副反応情報と接種情報(予防接種台帳)の電子化を同時に行い、副反応情報収集時に個人情報を収集しないシステムを用いることを提案している。ワクチンアンプル別ロット番号をそれぞれのアンプルに添付することで全ての副反応情報をワクチンアンプル別ロット番号で管理し、ワクチンアンプル別ロット番号を二次元バーコードなどで付与することで極力手入力を避け、正確な報告と省力化を測っている。電子データとして報告されることにより、副反応情報のデータベースへの迅速な登録および統計学的解析が可能となり、集計作業の大幅な迅速化が期待できる。加えて、副反応情報と個人情報を分離して収集することにより、個人情報を伴った副反応情報の収集システムよりもセキュリティ管理レベル下げることが可能となり、運用面で大幅なコスト削減が期待できる。

研究協力者：浜田雅史，多屋馨子（国立感染症研究所 感染症情報センター）

A 研究目的

現在日本では、予防接種に伴って発生する副反応の情報が予防接種後副反応報告(専用書式による)と、予防接種後健康被害救済申請(概要およびカルテなど資料を伴ったもの)の二系統で報告されてきた。両者は、どちらも予防接種に関連した副反応情報であるが、予防接種後健康被害救済申請は、健康被害救済を目的として収集された情報であり、個人情報を多く含んだ資料であるため原則非公開とされてきた。

予防接種後副反応情報を収集するに当たり、多くの個人情報を収集する必要があるが、現在のシステムを大きく変更するには関連法規

や運用体制の変更など多くのシステム上の変更を伴い、また高額な運用予算を必要とするため理想的なシステム構築や運用に時間と関係法規の変更、予算獲得を必要とする。その為、これら抜本的な改革と平行して、現行システムの改変により実施可能な副反応情報収集システムの実施が望まれている。そこで今年度の研究では、現行法規の基で実施可能なシステムに重点を置いて検討を進めた。

B 研究方法

「予防接種後健康被害審査の効率化に関する研究」の研究班で開発したシステムと諸外国での実施状況の比較および効率的で低コストのシステム運営方法の検索を行った。海外システムとしては、米国Vaccine

Adverse Event Reporting System (VAERS)などを参考に検討した。

C 研究成果

① 副反応情報収集について

- (1) 現在行われている副反応情報の収集は、副反応を示した患者、もしくは被接種者の情報を必須項目として報告されている。これにより、副反応を示した個人が特定される利点がある。しかしながら、常に個人情報保護を考慮した情報収集方法を用いなければならず、個人情報を保護することの可能な厳重なセキュリティレベルを維持したシステムが必要となり、その維持には莫大な予算を必要とする。そこで、個人に特化しない以下の情報収集手法の提案を行うこととした。
- (2) ワクチンアンプル個別ロットに基づいた副反応報告システム。「予防接種後健康被害審査の効率化に関する研究」で開発したシステムは、被接種者を基本情報とした副反応報告システムであったが、これをワクチンアンプル個別ロット番号を基にしたシステムへと移行する。これは、被接種者情報を別途収集し、副反応情報は全てワクチンアンプル個別ロット番号のみを記載する方法を用いる。これにより、氏名、年齢など個人情報は副反応報告時に必要とせず、メールやインターネットを用いたシステムで情報を収集することが可能となり、迅速でしかも広く情報を収集することが可能

となる。本システムに移行するに当たり、①ワクチンアンプル全てに完全な個別のロット番号を記載すること、②ワクチンメーカーが事前に発売アンプルロット番号を厚生労働省に電子データとして提供すること、③接種医は、被接種者および保護者に必ずワクチンアンプル個別ロット番号情報を提供すること、④接種医は別途、接種ワクチンと被接種者情報(年齢、性別など)を自治体(実施主体)に報告し、自治体はその情報を厚生労働省へ電子データで報告すること、⑤誰でも副反応情報を報告できるよう、ワクチンアンプル個別ロット番号と副反応情報のみを収集するシステムを構築すること、⑥これらデータを最終的に統合管理するシステムを別途構築することの少なくとも6項目について担保されれば、国民に広く開かれた副反応報告システムが構築可能で、しかも迅速且つ匿名性の担保されたシステムの利用が可能である。本システムの最も大きな利点は、副反応情報を収集する時に個人情報を収集しない点である。副反応情報のトレンドを統計解析してもここに個人情報を伴わない為、安心して情報公開できる。また、個人情報を伴わないため、システムのセキュリティレベルも高額な運営費を伴うようなレベルを必要としない。また、個人情報管理を行わないため、未知の情報漏えいリスクについて考慮する必要がない。今後は、接種医が実施主体(市区町村)にワクチン接種情報を報告する手法について、より簡便

で迅速に報告するシステムの構築など、システム全体の効率化と省力化に特化した検討を進めることで、現実的に運営可能な副反応情報収集システムの構築が可能であろう。

- (3) 市区町村では、ワクチン接種の有無や対象者に関する情報は、接種台帳や予診票を持って管理されている。ワクチン接種数、接種ワクチンの種類、被接種者の年齢、接種ワクチンロット、接種日などは副反応情報を解析する上で必要不可欠な情報である。しかしながら、市区町村によってはこれらの被接種者情報を電子データとして管理しておらず、予診票の用紙をもって代用・管理している自治体も存在する。ワクチンアンプル個別ロット番号をワクチン全てのアンプルに添付し、二次元バーコードなどを用いて管理することでバイアルのバーコードスキャンなど手入力以外の入力方法を選択することが可能となり正確でしかも迅速にワクチン情報を電子化できる。臨床医が電子カルテなどで患者情報を管理していれば、バーコードスキャンで簡単にワクチン情報がカルテに記載できる可能性がある。
- (4) Web登録してシステムのデモ版作成について、恵栄システムと協議しイメージを試作した(htmlファイル、資料)。このイメージは、実際にワクチンアンプル個別ロット番号が導入された場合を想定して作成した。アカウントの管理やシステムの管理体制など更に詳細を決定して実際の運

営に耐えうるシステムモデルの構築を目指す。

- (5) 重篤な副反応事例については、積極的疫学調査の実施により詳細な情報を個別事例ごとに収集し、事例発生とワクチン接種の因果関係を解明する必要がある。特に、事例の発生した背景情報なども収集することで同様の事例が今後発生しないような対策に繋がる調査を行える体制作りが重要である。

② 関係法規の改正および体制構築の必要性

- (1) 現行の予防接種副反応情報収集にあたり、予防接種行政そのものの戦略の検討が必要である。重篤な副反応事例が発生した場合には、その背景情報やワクチン接種との科学的な関連性の検討、発生対策などを進めていく必要がある。しかしながら、現在の予防接種法にはそれらの基本的な考え方が含まれておらず、事例発生の情報収集(積極的疫学調査)、解析、発生対策の将来の予防接種行政への利用を行う体制ができていない。個人情報保護の観点から、調査にあたり一般国民への十分な説明と理解が必要であり、法律的な整備も必要である。また、行政、研究者、ワクチンメーカーおよびワクチン利用者(一般国民)の参加した体制の中で十分議論していく体制も整備する必要があるだろう。
- (2) 予防接種台帳について: 予防接種

台帳は正確な接種状況の把握に不可欠である。「予防接種後健康被害審査の効率化に関する研究」で構築した副反応情報収集、解析システムでは、ワクチン接種数など疫学解析に必要な不可欠な基礎データの取り込み、解析する機能も付加されている。しかしながら、都道府県で予防接種台帳の電子化が進んでいないため、効率よく接種情報を収集することができない。ワクチンアンプル個別ロット番号を導入し、バーコードなど効率よく情報を収集・管理するシステムを用いて運用することで、接種情報の自動入力も可能となり、予防接種台帳の電子化に弾みがつく。これら接種情報は、正確な副反応情報の把握(接種あたりの副反応数)に必要な不可欠な情報のため、関係機関も予防接種台帳の電子化に協力する体制が必要である。今後の課題点である。

D 考察

今年度の研究では、これまで個人情報副反応情報収集時に同時に収集するシステムを利用してきた。しかしながら、個人情報を伴った副反応情報を管理するには、極めて厳重な個人情報保護の処置を必要とし、公共ネットワークを利用した情報交換が難しかった。そこで、新たに副反応情報と個人情報を完全に独立して収集するシステムを提案することで実際の利用が可能なシステムに変更した。これにより、これまで未知の個人情報漏洩リスクなど、対応できなかった問題点を解消することができた。これにより、現行法規の中でも十分利用可能

なシステムデザインができた。本システム変更において最も重要な点は、アンプルごとに完全に独立した番号を付与して、副反応情報など全ての情報をアンプルごとに報告する点にある。これにより、医師や被接種者、また被接種者の親族など、どのようなルートや複数のルートで報告されても全てアンプルごとに情報を統合することが可能で、報告ルートを限定する必要が無い。また、報告された情報は暫定情報として逐次公開していくことも可能である。自動集計システムを構築することで、省力化を測ることが可能となる。今後、ワクチン接種数当りの副反応発生数など、解析後の情報提供の迅速化のため、自治体の予防接種台帳の電子化対策を検討する必要がある

E 結論

ワクチン個別ロット番号をアンプルごとに付与することにより、全ての副反応情報をアンプル個別番号毎に報告するシステムを提案した。アンプル個別番号ごとに報告することで、個人情報を伴わない報告システムが構築可能である。これにより、運営コストの圧縮、個人情報漏洩リスクの低減、電子報告システム利用、情報の迅速公開の道を開く。

F 健康危機管理情報

なし

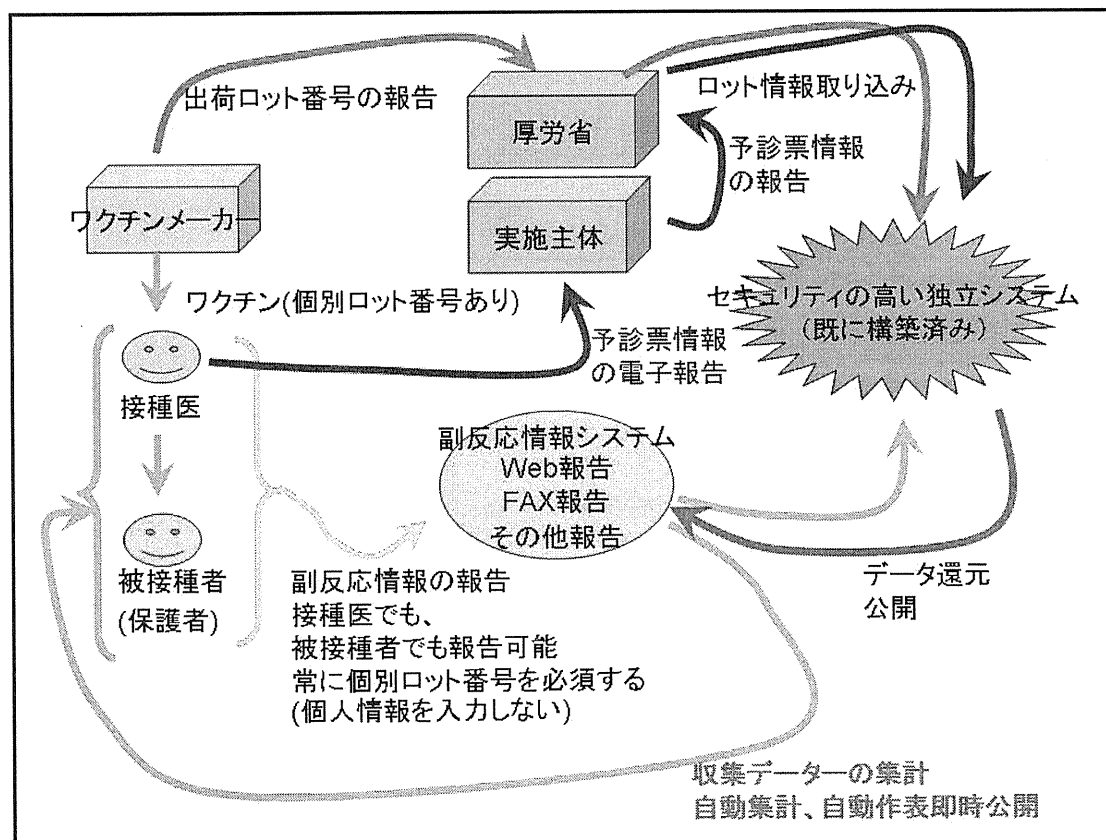
G 研究発表

なし

H 知的所有権の出願・登録状況

なし

全体の体制の模式図



副反応報告の登録サイト

ここは副反応に関するページです。

[はじめに](#)

[登録する](#)

[登録内容を見る](#)

[検索する](#)

[結果を見る](#)

[その他](#)

このサイトについて

このページは~~~~を目的として、~~~~のために作成しました。

使用方法

登録

いつ、どこで、誰が、何のために行うのか、説明を書いてください

登録内容を見る

いつ、どこで、誰が、何のために行うのか、説明を書いてください

検索する

いつ、どこで、誰が、何のために行うのか、説明を書いてください

結果を見る

いつ、どこで、誰が、何のために行うのか、説明を書いてください

[▲ページのトップへ戻る](#)

INFORMATION

更新履歴など。

2011/03/03

ユーザ追加

2011/02/02

運用開始

2011/01/01

サイトリニューアル

Copyright © 2011 YOUR SITE NAME All Rights Reserved.