

表 6 Yellow Fever Vaccine-Associated Neurologic Disease (YEL-AND)

- 髄膜炎、ギランバレー症候群、ADEM など。
- かつては乳児特異的な副反応としてよく知られていたが、最近では乳児例以外にも報告あり。高齢者も要注意。
- 接種して3～28日後に発症。
- ほとんどの症例が、初回接種。
- 予後は比較的良好で、死亡例は稀。
- YEL-ANDの米国での頻度は、接種10万例あたり0.8例。60～69歳では1.6例、70歳以上では2.3例と上昇する。

表 7 Yellow Fever Vaccine-Associated Viscerotropic Disease (YEL-AVD)

- 野外株感染による重症例に近い臨床経過を呈する副反応で、多臓器不全を呈する。
- 高齢者では、本副反応のリスクが高い。
- 接種して数日から1週間後に発症(平均3.5日)。
- 初回接種は、追加接種よりもリスクが高い。
- 予後不良で、致命率53%。
- YEL-AVDの米国での頻度は、接種10万例あたり0.4例。60～69歳では1.0例、70歳以上では2.3例と上昇する。

表 8 海外渡航者の予防接種に関するわが国の諸課題

1. 成人に対する予防接種推奨の指針が示されていない
2. 海外では通常で使用されているワクチンが承認されていない
3. 混合ワクチンの導入が世界標準より大いに遅れている

年数を経て追加接種する際の接種間隔や接種回数に関する指針、成人に対する予防接種推奨の基準がわが国では見当たらないことが、海外渡航者に適切な予防接種が普及することの障壁のひとつとなっている。

腸チフス、髄膜炎菌など海外では広く普及しているワクチンでも、わが国では未承認のものが多いことも課題である。新しいコレラワクチンやダニ媒介性脳炎ワクチンの情報も十分に入手できない。海外渡航者がワクチンの情報を入手し、予防を実践できるような体制を整備したい。

未承認ワクチンの問題とも関連するが、混合ワクチンの導入がわが国では世界標準より大いに遅れている。前述したMMRやMMRV以外に、海

外ではDPT・IPV・Hib・B型肝炎を組み合わせた混合ワクチンが接種されているが、わが国では承認されていない。また、A型肝炎とB型肝炎、A型肝炎と腸チフスの混合ワクチンも海外では導入されている。

渡航中の健康を守るために、国内で未承認のワクチンを使用する必要があるが、法律的な問題が付きまとう。未承認ワクチンには当然国内の添付文書は無く、法律的にどの方法に準拠して接種するのが妥当か明らかでない。現実の対応としては、日本の予防接種に関する実施規則や実施要領と当該ワクチン販売国の添付文書に準拠して接種することになるであろう。しかし、紛れ込みも含めて被接種者に健康被害が発生した際は、未承認ワクチンは国による救済制度が適用されない。このことを、接種前に十分に説明し、接種者・被接種者ともにしっかりと理解しておくことが不可欠である。

## お わ り に

ガイドラインでは、「渡航者に対するワクチンとして大切な事項」、「わが国と国際標準の差異」の項目をワクチンごとに解説した。渡航者への接種に際して、少しでも役立てていただければと考えている。わが国の渡航者に対する予防接種はいまだ十分に整備されているとは言い難く、今後の改善に努めたい。

## 参 考 文 献

- 1) 日本渡航医学会：海外渡航者のためのワクチンガイドライン2010作成委員会：海外渡航者のためのワクチンガイドライン2010，協和企画，東京，2010。
- 2) 中村安秀，中野貴司編集：小児科外来医療英語．診断と治療社，東京，2012。
- 3) 白木和夫ほか：DCK-171（乾燥組織培養不活化A型肝炎ワクチン）の小児領域第Ⅲ相臨床試験．小児内科，27：313-319，1995。
- 4) 国立感染症研究所感染症情報センター：病原微生物検出情報破傷風2001年現在．IASR，23：1-9，2002。
- 5) 国立感染症研究所感染症情報センター：病原微生物検出情報破傷風2008年末現在．IASR，30：65-67，2009。

# 英文予防接種証明書作成のポイント

How to write a certification form of previous vaccination and records of diseases



中野 貴司

Takashi NAKANO

川崎医科大学小児科学

◎途上国への渡航者にとって、ワクチンは自らの健康を守るために、また国外から感染症をもちこまないために、前もって接種しておく大切な予防手段である。黄熱ワクチンは国際保健規則(IHR)により、流行国への入国、あるいは流行地を経由しての入国者に対して接種が要求される国があり、検疫所など指定機関発行の接種証明書が必要である。また、メッカ巡礼のビザ発給に際してサウジアラビア保健省が髄膜炎菌ワクチンの接種を条件として課すような例もある。欧米諸国の学校への留学や編入学の際にも予防接種が必要となる。たとえば、アメリカでは国のスケジュールに沿ったワクチンを接種済みであることが入校の条件とされ、記録の提出を求められる。わが国は諸外国と比べて定期接種されるワクチンの種類や回数が少ないので、定期接種をすべて完了していても追加の接種が必要となる。その一方で、BCGはわが国ではすべての子どもたちに接種されるが、アメリカはそうではない。その結果、健康診断書にツベルクリン反応の判定を記載する場合には、結核菌感染者であると誤解を招かれないような配慮が必要である。



英文予防接種証明書、国際保健規則(IHR)、海外渡航、BCG

予防接種は海外渡航者の健康を守るために欠かせない手段である。途上国は日本国内より感染症のリスクが高く、ワクチンによる予防が大切である。たとえば黄熱ワクチンは、流行国への入国、あるいは当該国が流行国でなくても、流行地を経由しての入国者に対して接種が要求される場合がある。これは国際保健規則(International Health Regulations: IHR)に則ったものであるが、かつては天然痘やコレラに対するワクチンも規定されていた。天然痘はワクチンの普及により根絶が達成され、その必要がなくなったことは大きな恩恵である。また、メッカ巡礼ではイスラム教の聖地に世界中から信者が集まり、人口過密な場を介して髄膜炎菌感染症が世界各地へ伝播した事例が何度も報告された。近年ではメッカ巡礼のビザ発給に際しては、髄膜炎菌ワクチンを接種していることが条件として要求されるようになった。

欧米への留学や現地校編入学など、先進国への渡航時にも予防接種が必要な場合は多い。たとえ

ば、アメリカでは国のスケジュールに沿ったワクチンを接種済みであることが入校に際しての条件とされ、接種記録の提出を求められる。アメリカとわが国の予防接種スケジュールには差異があり、国内で定期接種をすべて完了していても追加の接種が必要となる。わが国は欧米諸国と比べて定期接種されるワクチンの種類や回数が概して少ないので、かならず心得ておかねばならない事項である。

一方で、BCGはわが国ではすべての子どもたちに接種されるが、アメリカなどはそうではない。健康診断書に“ツベルクリン反応陽性”の判定を注釈なしに記載すると結核菌感染者と扱われ、予防内服を指導されることさえある。

本稿では海外の諸事情にも触れながら、渡航者への予防接種と英文予防接種証明書作成のポイントについて概説する。

表 1 わが国で黄熱ワクチン接種と接種証明書発行を担当する施設(2012年9月現在)

| 接種施設名                         | 実施日(すべて予約制)                            |
|-------------------------------|--|
| 小樽検疫所                         | 第2 火曜日 13:30                           |
| 千歳空港検疫所支所                     | 第4 火曜日 13:30                           |
| 仙台検疫所                         | 第4 火曜日 13:30                           |
| 国立病院機構仙台医療センター(仙台検疫所)         | 第2・第4 水曜日 14:00                        |
| 国立病院機構盛岡病院(仙台検疫所)             | 第2 火曜日 14:00                           |
| 日本医科大学成田国際空港クリニック(成田空港検疫所)    | 毎週火曜日午後<br>(第3 火曜日を除く)                 |
| 国立国際医療研究センター渡航者健康管理室(成田空港検疫所) | 毎週水曜日・木曜日午前                            |
| 東京検疫所                         | 毎週火曜日午後                                |
| 東京空港検疫所支所                     | 毎週木曜日午後                                |
| 横浜検疫所                         | 毎週水曜日 13:00                            |
| 新潟検疫所                         | 第2・第4 水曜日 14:00                        |
| 名古屋検疫所                        | 毎週木曜日 13:00                            |
| 中部空港検疫所                       | 第2・第4 火曜日 13:00                        |
| 大阪検疫所                         | 毎週水曜日午後<br>(第3 水曜日を除く)                 |
| 高槻予防接種センター(大阪検疫所)             | 第3 水曜日午後                               |
| 関西空港検疫所                       | 第2・第4 水曜日 13:00                        |
| 神戸検疫所                         | 毎週火曜日 13:00                            |
| 広島検疫所                         | 毎週木曜日 13:30                            |
| 広島検疫所高知出張所                    | 第2 火曜日 14:00                           |
| 福岡検疫所                         | 毎週水曜日 13:00                            |
| 福岡空港検疫所支所                     | 毎週木曜日 13:30<br>(第3 土曜日の週を除く)<br>第3 土曜日 |
| 長崎検疫所支所                       | 第2 火曜日 13:00                           |
| 鹿児島検疫所支所                      | 第3 木曜日 13:00                           |
| 那覇検疫所                         | 第1・第3 水曜日 13:45                        |
| 日本検疫衛生協会東京診療所                 | 毎週月～金曜日 10:00<br>毎週土曜日 9:30            |
| 日本検疫衛生協会横浜診療所                 | 毎週月～金曜日 14:00<br>毎週土曜日 9:30            |

2012年9月現在の情報であり、最新の情報については各施設のHPなどで確認のこと。黄熱ワクチンの接種と接種証明書の発行を担当する施設は、国際保健規則に則り各国の保健官署によって管理された施設とされている。わが国では表に示す検疫所および施設で、接種と接種証明書の発行が可能である。諸外国に比べて、わが国の指定施設の数は少ない。

## 黄熱ワクチン

IHRに則り、黄熱ワクチンの接種は各国の保健官署によって管理された施設で行うこととされ、わが国では検疫所など指定された機関が接種、お

よび接種証明書の発行を担当している(表1)。わが国の指定接種機関の数は諸外国に比べて少ない。とくに地方では遠隔地まで接種に出かけなければならない場合がしばしばである。なお、接種

表 2 黄熱ワクチンで注意すべき副反応

|   |
|---|
| <p>(1) Yellow Fever Vaccine-Associated Neurologic Disease (YEL-AND)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・髄膜脳炎, Guillain-Barré 症候群, ADEM など</li> <li>・かつては乳児に特異的な副反応と理解されていたが, 最近では高齢者でも報告あり</li> <li>・接種して 3~28 日後に発症</li> <li>・ほとんどの症例が初回接種</li> <li>・予後は比較的良好で, 死亡例はまれ</li> <li>・YEL-AND のアメリカでの頻度は接種 10 万例当り 0.8 例, 60~69 歳では 1.6 例, 70 歳以上では 2.3 例と上昇する</li> </ul> <p>(2) Yellow Fever Vaccine-Associated Viscerotropic Disease (YEL-AVD)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・野外株感染による重症例に近い臨床経過を呈する副反応で, 多臓器不全を呈する</li> <li>・高齢者では本副反応のリスクが高い</li> <li>・接種して数日から 1 週間後に発症(平均 3.5 日)</li> <li>・初回接種は追加接種よりもリスクが高い</li> <li>・予後不良で, 致命率 53%</li> <li>・YEL-AVD のアメリカでの頻度は接種 10 万例当り 0.4 例, 60~69 歳では 1.0 例, 70 歳以上では 2.3 例と上昇する</li> </ul> |
|---|

黄熱ワクチンは世界で長年使用されてきた経験により安全なワクチンと位置づけられているが, 年齢依存性に副反応のリスクが増大することが知られている。中枢神経系副反応は Yellow Fever Vaccine-Associated Neurologic Disease (YEL-AND)、多臓器不全は Yellow Fever Vaccine-Associated Viscerotropic Disease (YEL-AVD) と呼ばれ, 年少乳児と高齢者でリスクが高い。

証明書は接種 10 日後から 10 年間有効である。

流行国への入国以外に, 当該国が流行国でなくとも流行地を経由しての入国者に対して接種を要求する国があり, アフリカや南米を訪れた後の帰途には注意が必要である。黄熱の流行国と各国の入国時の黄熱ワクチンの要求に関する事項は厚生労働省検疫所のホームページに情報が掲載され, 順次更新されている<sup>1)</sup>。

黄熱ワクチンの有効性と安全性については世界中で長年使用されてきた経験により十分評価されているが, 年齢依存性に副反応のリスクが増大することが知られている(表 2)。副反応には中枢神経系副反応と多臓器不全が報告されており, それぞれ Yellow Fever Vaccine-Associated Neurologic Disease (YEL-AND), Yellow Fever Vaccine-Associated Viscerotropic Disease (YEL-AVD) と呼ばれ, 年少乳児と高齢者においてリスクが高い<sup>2,3)</sup>。宿主の感受性が発症に関与するとされ, 弱毒生ワクチンであることから, 何らかの免疫不全状態が疑われる者への接種は慎重に判断する必要がある。アメリカは接種推奨対象を生後 9 カ月以上の者としており<sup>3)</sup>, 接種証明書を要求する国においても 1 歳以上を対象とする場合が多い<sup>1)</sup>。

年齢や宿主要件により接種ができない対象者に

は, その旨を記載した書類を発行することができる。黄熱ワクチンは微量の卵成分やゼラチンを含むので, それらに対して重度のアレルギーを呈する可能性がある者にも接種できない場合がある。

### 髄膜炎菌ワクチン

2012 年 7 月 27 日付け WHO 週報には, サウジアラビア保健省が 2012 年のハッジ(大巡礼)とウムラ(小巡礼)のシーズンに入国ビザを取得するための要件と推奨を公表したことが報告されている<sup>4,5)</sup>。以下にその概略を紹介するが, 明記された要件のすべてを WHO が支持しているものではないことも付記されている。

ハッジはイスラム暦の 12 番目の月の 8 日と 12 日目にあたり毎年 200 万人以上のイスラム教徒が世界中からメッカに集合し大混雑となり, ヒトからヒトへ伝播する感染症のリスクが高まる。ウムラはハッジより期間が短く, イスラム教徒がいつでもできる任意の巡礼である。巡礼や季節労働を目的として入国する者に対して入国する 10 日以上前, かつ 3 年以内に 4 価(A, C, Y, W135)の髄膜炎菌ワクチンを受けたことを記載した証明書が求められる。

また、アフリカの髄膜炎ベルト(エチオピア, エリトリア, カメルーン, ガンビア, ギニア, ギニアビサウ, コートジボワール, スーダン, セネガル, チャド, 中央アフリカ, ナイジェリア, ニジェール, プルキナファソ, ベナン, マリ)から入国する場合にも, 入国する10日以上前, かつ, 3年以内に4価ワクチン接種を受けた証明書が求められるほか, 入国地で抗菌薬による予防内服が行われる予定である。サウジアラビア国内でもメッカとメディナの住民で過去3年間に4価髄膜炎菌ワクチンを受けたことのない者やハッジが行われる地域の住民などに対して予防接種を受けることが求められている。

## 欧米諸国への留学と編入学

### 1. 入校の条件としての予防接種

アメリカなどでは学校への入学に際して当該年齢における規定の予防接種を完了していることが条件にあげられ, 未接種であれば接種を勧告される。わが国と渡航先国との接種スケジュールが異なると, 日本で規定の定期接種をすませても追加接種が必要となる。もちろん, 体質や宗教上の理由でワクチンを接種することができない, 家族の信念により拒否などの除外規定は認められるが, それを文書で示すことが求められる。接種済みの予防接種や罹患した疾病, 各種抗体価を記載する書式は州や学校で定型のものがあればそこに記入するが, 書式が定められていなければこちらで準備する。記載すべき事項が漏れなく網羅された英文証明書を作成すれば問題ないが, 書式をダウンロードすることが可能な文献<sup>6)</sup>もある。英文予防接種証明書の実例を示した(図1)。

### 2. 各ワクチンの海外との比較

① ポリオ……これまで日本はポリオの定期接種として生ワクチン(OPV)を2回経口投与していたが, 2012年9月から不活化ワクチン(IPV)の4回接種となった。多くの先進諸国ではIPVを4回以上接種する。

② DPT(ジフテリア・百日咳・破傷風混合)……日本は小学校就学までのDPT規定接種回数4回であるが, アメリカでは4~6歳児に追加接種を行うので, 計5回である。また, 11~12歳時

の追加接種として日本はDTワクチンを用いるが, 欧米では年長児や成人の百日咳患者増加を受けて, 百日咳抗原を含有するTdapワクチンの使用をはじめた国が多い。

③ MR(麻疹・風疹混合)……日本は長い間1回接種法であったが, 2006年からMR(麻疹・風疹混合)ワクチンを用いて, 1歳(Ⅰ期)と就学前(Ⅱ期)の2回接種がはじまった。また, 2008年から5年間, 中学1年生(Ⅲ期)と高校3年生(Ⅳ期)を対象としたキャッチアップ接種が行われ, 2012年までにすべての小児世代が2回接種を終えることをめざしている。一方, 欧米諸国ではMMR(麻疹・ムンプス・風疹混合)ワクチンを用いた2回接種が以前から実施されている。わが国ではムンプスワクチンは任意接種である。

④ 水痘……日本では任意接種であるが, アメリカなどでは定期接種として2回接種される。

⑤ B型肝炎……日本では母子感染予防対象者以外は任意接種であるが, 海外では全乳児に対して定期接種を行う国が多い。

⑥ Hib(インフルエンザ菌b型), 肺炎球菌結合型, ヒトパピローマウイルス……これら3種類のワクチンは日本では任意接種の扱いであるが, 2011年から広く全国的に公費助成が行われており, 2013年度には定期接種化の可能性が見込まれている。

⑦ ロタウイルス……ロタウイルスワクチンは海外諸国では定期接種として実施されているところもあるが, 日本では2011年11月から接種が可能となり, 任意接種として実施されている。本ワクチンは, 乳児期早期に接種を開始, 完了する必要がある。

⑧ 髄膜炎菌(*Neisseria meningitidis*)……日本にはいまだ認可された髄膜炎菌ワクチンがない。

⑨ BCG……BCGはこれまで記載したワクチンと比較すると特異な存在である。日本では定期接種として全乳児に接種するが, 子どもたちの定期接種として実施しない国が欧米には多い。BCGを接種していない国で学校へ編入学する場合にはつぎの項に述べる注意が必要である。

### 3. BCG接種とツ反結果の提出

編入学に際して最近のツベルクリン反応(以下,

Kawasaki Hospital ①  
Kawasaki Medical School

2-1-80, Nakasange, Kita-ku, Okayama, 700-8505, Japan  
Tel: +81-86-225-2111, Fax: +81-86-232-8343

CERTIFICATE OF PREVIOUS VACCINATION AND RECORDS OF DISEASES

Date: April 8, 2012 ②

Name: ③ Date of birth: January 14, 2007 ④ Gender: Female

1) Records of Vaccination

| Type of Vaccination                  | Date ④            |
|--------------------------------------|-------------------|
| DaPT <sup>1)</sup> 1 <sup>st</sup> ⑤ | April 20, 2007    |
| DaPT 2 <sup>nd</sup>                 | May 18, 2007      |
| DaPT 3 <sup>rd</sup>                 | June 15, 2007     |
| TOPV <sup>2)</sup> 1 <sup>st</sup> ⑤ | June 22, 2007     |
| TOPV 2 <sup>nd</sup>                 | October 23, 2007  |
| MR <sup>3)</sup> ⑤                   | January 15, 2008  |
| Varicella                            | February 19, 2008 |
| JE <sup>4)</sup> 1 <sup>st</sup>     | March 24, 2010    |

- ⑤ 1) DaPT: diphtheria, acellular pertussis, tetanus combined vaccine  
2) TOPV: trivalent live attenuated oral polio vaccine  
3) MR: measles, rubella combined vaccine 4) JE: japanese encephalitis vaccine

2) Records of Past History

| Name of Disease | Date           |
|-----------------|----------------|
| Mumps           | April 20, 2010 |

3) Results of Serum Antibody Titer

| Name of Disease | Date of Sampling ⑥ | Antibody Titer ⑥              | Determination ⑥ |
|-----------------|--------------------|-------------------------------|-----------------|
| Measles         | March 3, 2011      | 1 : 512, positive ⑦           | PA ⑧            |
| Rubella         | March 3, 2011      | less than 1 : 8, negative ⑦   | HI ⑧            |
| Mumps           | March 3, 2011      | 23.5 EU(EIA Unit), positive ⑦ | EIA-IgG ⑧       |
| Varicella       | March 3, 2011      | 1 : 32, positive ⑦            | IAHA ⑧          |

This is to certify that these data come from our medical investigations and records.

⑨

Takashi Nakano, M.D.

⑩ Department of Pediatrics, Kawasaki Hospital, Kawasaki Medical School  
2-1-80, Nakasange, Kita-ku, Okayama, 700-8505, Japan  
Tel: +81-86-225-2111, Fax: +81-86-232-8343

e-mail: ○●○○●○●●

⑪

図 1 英文予防接種証明書の実例(説明は右ページ)

ツ反)結果の提出を求められる場合がある。ツ反は結核菌に対する細胞性免疫を有するかどうかを調べる検査であり、日本ではほとんどすべての子どもたちがBCGを接種済みであるからツ反の判

定結果は通常陽性である。一方、BCGを実施していない国ではツ反は結核菌感染の有無を調べるための検査としての意義をもつ。小児期にBCGを接種してないわけであるから、“ツ反陽性”の判定

### 図 1 の説明

- ①：レターヘッドに医療機関名や住所、連絡先、ロゴマークなどを記載。
- ②：書類を発行した日はかならず記載する。アメリカは<月/日/年>、その他の国は<日/月/年>の順に記載することが一般的。
- ③：姓名の記載は、ローマ字綴りなどパスポート記載と同一にすることが望ましい。
- ④：生年月日や接種日などの日付は西暦で記載する。アメリカは<月/日/年>、その他の国は<日/月/年>の順に記載することが一般的。
- ⑤：ワクチンや疾患名はできるかぎり略称にしない方が望ましいが、略す場合には脚注を付す。  
例：DaPT：ジフテリア・無細胞型百日咳・破傷風混合ワクチン，DT：ジフテリア・破傷風混合ワクチン，TOPV：3 価弱毒化経口生ポリオワクチン，IPV：不活化ポリオワクチン，MR：麻疹・風疹混合ワクチン，MMR：麻疹・ムンプス・風疹混合ワクチン，JE：日本脳炎ワクチン，など。
- ⑥：血清抗体価については抗体価のみならず，測定日，測定に用いた方法も記載する。
- ⑦：抗体価について測定値“512 倍”は“1：512”と記載する。“8 倍未満”は“less than 1：8”となる。測定方法が酵素免疫法(enzyme immunoassay：EIA)の場合は絶対値(EIA 単位)を記載する。結果の解釈(陽性，陰性)も合わせて記載する。
- ⑧：抗体測定に用いた方法を記載する。  
例：赤血球凝集抑制法(hemagglutination inhibition：HI)，中和法(neutralization test：NT)，酵素免疫法(enzyme immunoassay：EIA；IgG 抗体や IgM 抗体など免疫グロブリン分画別の抗体価が測定できる)，粒子凝集法(particle agglutination：PA)，免疫粘着血球凝集反応(immune adherence hemagglutination：IAHA)，化学発光免疫測定法(chemiluminescent immunoassay：CLIA)，など。
- ⑨：医師名の印字とともに，かならず署名をする。
- ⑩：医療機関名，診療科，所在地，電話番号，FAX，e-mailなどを記載する。
- ⑪：押印の習慣がない国も多いが，英文の病院印があるとよい。

表 3 BCG接種とツベルクリン判定結果に関する例文

|  |
|--|
| <p>[例文 1]<br/>(日本文)<br/>本児は現在 5 歳だが，生後 6 カ月時に BCG を接種した。日本では乳児に対して BCG が定期接種として実施されている。本児は 5 歳の現在，ツベルクリン反応検査の判定は陽性だが，BCG 接種による陽転である。病歴，身体所見には結核を疑わせる徴候はなく，健康であると診断する。</p> <p>(英文)<br/>Some years ago, a 6-month-old infant received a BCG vaccination, a routine vaccination for all Japanese infants. Now in his fifth year, the child has tested positive in a tuberculin test (positive conversion by the BCG vaccination). There has never been clinical evidence of tuberculosis and the child appears healthy on physical examination.</p> |
| <p>[例文 2]<br/>(日本文)<br/>日本では 2002 年まで小中学生のツベルクリン反応陰性者に対して BCG 接種が行われていた。2011 年 3 月 8 日に彼女に実施したツベルクリン反応の判定結果は陽性(硬結の長径 18 mm)だが，これは過去の BCG 接種による細胞性免疫の感作を意味するものである。</p> <p>(英文)<br/>BCG had been administered to students with negative results of tuberculin test in primary school and junior high school until 2002 in Japan. She tested positive in the tuberculin test (major axis of induration with 18 mm) on March 8, 2011, hence her former BCG vaccination was concluded to sensitize her to cellular immunity.</p>                      |

は結核菌感染を意味する。

日本人がアメリカで編入学する際に，ツ反の判定結果解釈についてしばしば誤解が生じ，結核菌感染者と診断され，抗結核剤を投与される場合さ

えある。海外の医師たちが日本の予防接種制度を十分に理解してないケースは多い。必要であれば，その旨を英文で説明して持参すれば，誤解されずにすむ。英語による説明文の実例を和文訳と

対比して文献<sup>6,7)</sup>から引用して示す(表3).

#### 文献/URL

- 1) 厚生労働省検疫所ホームページ：黄熱について, 2012. (<http://www.forth.go.jp/useful/yellowfever.html>)
- 2) 中野貴司：日本渡航医学会で作成した海外渡航者のワクチンガイドラインについて, *臨床と研究*, **89** : 1123-1128, 2012.
- 3) CDC: Yellow Fever Vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR*, **59**(RR07) : 1-27, 2010. (<http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr5907.pdf>)
- 4) WHO: Health conditions for travellers to Saudi Arabia for the pilgrimage to Mecca(Hajj). *Weekly Epidemiological Record*, **87** : 277-280, 2012. (<http://www.who.int/wer/2012/wer8730.pdf>)
- 5) 厚生労働省検疫所ホームページ：メッカの巡礼の時期にサウジアラビアへ渡航される方へ, 2012. (<http://www.forth.go.jp/topics/2012/07301519.html>)
- 6) 中村安秀, 中野貴司(編)：小児科外来医療英語, 診断と治療社, 2012.
- 7) 濱田篤郎・他：海外長期滞在者のための英文診断書・予防接種証明書作成の手引き(中村安秀監), 母子衛生研究会, 2004.

\* \* \*

\*



# 日本と世界の違い

## —日本は“ワクチン後進国”か？

川崎医科大学小児科学教授

中野貴司

### 日本はワクチン後進国か？

- ◆ かつての日本はワクチン先進国で、数々のワクチンを世界に送り出した
- ◆ 1990年代から十数年間は世界の流れに取り残されていた
- ◆ 近年になってワクチンのラインナップは揃いつつあり、上手に活用したい
- ◆ 定期接種の充実、多価混合ワクチンの導入は早期に整備したい事項である

近年、我が国の予防接種事情に関して、「ワクチン・ギャップ」という言葉がしばしば用いられてきた。これは海外諸国と比べて、承認製剤や定期接種ワクチンが少ないことを評したものである。確かに1990年代以降、我が国は世界の流れ(表1)<sup>1)2)</sup>からしばらく取り残されていた。

1989年にMMR(麻疹・ムンプス・風疹混合)ワクチンが導入されたが、無菌性髄膜炎の多発により1993年に使用が中止された。それ以降は、2005年のMR(麻疹・風疹混合)ワクチン導入まで長いトンネルの時代が続いた(表2)<sup>2)3)</sup>。その間に海外では、インフルエンザ菌b型(*Haemophilus influenzae* type b; Hib)、小児用肺炎球菌、ヒトパピローマウイルス(human papilloma virus; HPV)、

ロタウイルスなどのワクチンが登場し(表1)、かつ定期接種に組み込まれて普及した。

しかし、我が国は常に「ワクチン後進国」だったわけではない。1950年代には、世界で初めての日本脳炎ワクチンを開発した。経口生ポリオワクチン(oral polio vaccine; OPV)の一斉接種によりポリオ流行を制圧したのは1961年の出来事で、米国でのOPV承認に2年先んじていた。世界中で使われる無細胞型百日咳ワクチン(acellular pertussis vaccine)を含有するDaPTは、全菌体型百日咳ワクチン(whole cell pertussis vaccine)含有DwPTより安全性の高い製剤として、1980年代に我が国で登場した。水痘ワクチンを開発したのも日本の研究者であった。

Hibワクチン導入は諸外国に20年遅れたが、HPV、ロタウイルスワクチン導入は5年程度まで遅れが縮まった。これらを上手に活用するとともに、今後の開発の方向性も注視していくことが大切である。まずは、諸外国と比べて種類が少ない定期接種を充実させ、多価混合ワクチンの導入を急がねばならない。

### 海外にはあって日本にはない ワクチン・使い方

(1) DPT(ジフテリア・百日咳・破傷風混合)

- ◆ 生後2カ月から接種できるようになることが望ましい

表1 世界におけるワクチン開発の歴史

|        | 弱毒生   | 不活化                                     | 蛋白・多糖体  | 遺伝子組み換え          |
|--------|---|---|---|------------------|
| 18世紀   | 種痘 (1798)   |   |   |                  |
| 19世紀   | 狂犬病 (1885)  | 腸チフス (1896)<br>コレラ (1896)<br>ペスト (1897) |   |                  |
| 20世紀前半 | BCG (1927)<br>黄熱 (1935)                             | 百日咳 (1926)<br>インフルエンザ (1936)            | ジフテリアトキソイド (1923)<br>破傷風トキソイド (1926)  |                  |
| 20世紀後半 | ポリオ生<br>麻疹<br>ムンプス<br>風疹<br>腸チフス<br>水痘<br>ロタ<br>コレラ | ポリオ不活化<br>狂犬病<br>日本脳炎<br>ダニ媒介脳炎<br>A型肝炎 | 肺炎球菌多糖体<br>髄膜炎菌多糖体<br>Hib多糖体<br>髄膜炎菌結合型<br>Hib結合型<br>B型肝炎血漿由来<br>腸チフス多糖体<br>百日咳無細胞型 | B型肝炎<br>コレラトキシンB |
| 21世紀   | インフルエンザ生 (2003)<br>ロタ改良 (2006)<br>帯状疱疹 (2006)       |   | 肺炎球菌結合型 (2000)  | ヒトパピローマ (2006)   |

(文献<sup>1)</sup>より作成)

- ◆ 定期接種の回数が少なく、年長児や成人用のTdapワクチンがない
- ◆ 破傷風トキソイドの成人への接種推奨や追加接種の指針がない

我が国では、DPTワクチンは生後3カ月から開始して3回+1回の接種で基礎免疫をつけ、11~12歳時にDTワクチンの追加接種を行う。一方、海外では生後2カ月から接種できる国が多い。百日咳は特に年少児で重症化の可能性が高いことを考えれば、「わずか1カ月だけ遅い」のではなく「1カ月も遅い」のである。生後2カ月から安全・有効に接種できるワクチンであれば、生後2カ月から接種開始することが望ましい。

米国では小学校入学前にDPTワクチンを追加接種するが、我が国ではそうではない。また、青年期や成人の百日咳対策として、諸外国では10歳台の追加接種に百日咳抗原含

有ワクチンを使用するケースが増えた。これはDPTよりもジフテリアと百日咳の抗原量を減じたワクチンなので、ジフテリア (diphtheria) と百日咳 (pertussis) の頭文字を小文字にして“Tdap” (Tetanus, diphtheria, acellular pertussis) と呼ばれる。米国では11~12歳時の追加接種にTdapワクチンを用い、青年期や成人への接種も推奨されている。しかし、我が国ではまだ承認されていない。

現在、我が国では毎年100例前後の破傷風患者が報告されるが、小児患者はほとんどいない。DPTワクチンが広く用いられるようになったのは1968年からで、現在の患者の大多数は破傷風トキソイドの接種を受けていない40歳台以上の世代である。しかし、成人への破傷風トキソイドの接種推奨や追加接種についての指針は見当たらず、ワクチンによる破傷風の予防対策が十分ではない。

表2 日本におけるワクチン関連の出来事

|      |  |
|------|--|
| 1954 | 日本脳炎ワクチン勧奨接種                                     |
| 1958 | 二種混合 (DP) ワクチン開始                                 |
| 1961 | 経口生ポリオワクチン (OPV) の緊急接種                           |
| 1966 | 麻疹ワクチンKL法による接種開始                                 |
| 1967 | BCGが管針法に切り替え                                     |
| 1968 | 三種混合 (DPT) ワクチン開始                                |
| 1972 | インフルエンザがHAワクチンに切り替え                              |
| 1975 | 全菌体型百日咳ワクチン接種一時見合わせ                              |
| 1977 | 風疹ワクチン定期接種 (中学生女子)                               |
| 1978 | 麻疹ワクチン定期接種                                       |
| 1981 | 無細胞型百日咳ワクチン導入<br>ムンプスワクチン開始                      |
| 1986 | B型肝炎母子感染防止事業による接種開始                              |
| 1987 | 水痘ワクチン開始   |
| 1989 | MMRワクチン開始  |
| 1993 | MMRワクチン接種見合わせ                                    |
| 1994 | 予防接種法改正 (接種は努力義務)                                |
| 1995 | A型肝炎ワクチン開始                                       |
| 2001 | 高齢者インフルエンザが二類定期接種に                               |
| 2005 | 日本脳炎ワクチン定期接種の積極的勧奨差し控え<br>MRワクチン開始               |
| 2008 | Hibワクチン開始  |
| 2009 | 細胞培養日本脳炎ワクチン開始<br>ヒトパピローマウイルス (HPV) ワクチン開始       |
| 2010 | 7価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV7) 開始                          |
| 2011 | ロタウイルスワクチン開始                                     |
| 2012 | 不活化ポリオワクチン (IPV) 定期接種<br>四種混合 (DPT-IPV) ワクチン定期接種 |
| 2013 | Hib, 小児用PCV7, HPVワクチンが定期接種に                      |

(文献<sup>2)3)</sup>より作成)

## (2) ポリオ

- ◆ 4歳以降のIPV追加免疫の必要性の有無を今後検討する必要がある

我が国の定期接種ポリオワクチンは、2012年9月以降、経口生ポリオワクチン (OPV) から不活化ポリオワクチン (inactivated polio vaccine; IPV) に変更された。単独IPVあるいはDPTとの四種混合ワクチン (DPT-IPV) を用いて、生後3か月からの初回免疫3回と約1年後の追加免疫1回の計4回接種で基礎免疫が完了する。

海外では、最終のIPV接種を4歳以降に設定する国が多い (表3)<sup>4)5)</sup>。通算で5回以上

接種する国が目立つが、計4回の米国やスウェーデンでも4回目の接種は4歳以降である。免疫能が成熟した時期に追加接種を行うことで、より強固な免疫を付与しようとする姿勢が窺える。我が国では4歳以降の追加接種を実施する必要があるのかないのか、するとしたらいつ、どのようなワクチン (単独ワクチンあるいは混合ワクチン) を用いて行うのか、が今後の検討課題である。

## (3) その他のワクチン

- ◆ 水痘、ムンプスワクチンが定期接種ではない
- ◆ MMR, MMRV ワクチンが承認されていない
- ◆ B型肝炎ワクチンが定期接種ではない
- ◆ より有効なインフルエンザワクチンの開発に努めることが必要
- ◆ 乳児期の多価混合ワクチンや渡航者用ワクチンの開発を急ぎたい

我が国では、水痘、ムンプスワクチンは任意接種であるが、欧米では定期接種として2回の接種をすべての子どもたちに行うよう推奨している国も多い。そして、海外で使われているMMR (麻疹・ムンプス・風疹混合)、MMRV (麻疹・ムンプス・風疹・水痘混合) ワクチンは、我が国では承認されていない。

我が国のB型肝炎 (hepatitis B virus; HBV) ワクチンは、母子感染予防が健康保険給付の対象である以外は任意接種である。一方、WHOおよびユニセフは、1992年に全世界に対して全乳児を対象としたHBVワクチンの接種 (universal vaccination) を推奨しており、先進国・途上国を含め定期接種としてすべての小児に接種している国が多い。

我が国で接種できるインフルエンザワクチンは、不活化HAワクチンのみである。一方海外では、経鼻生ワクチン、アジュバント添

表3 欧米諸国におけるIPVを用いた定期接種スケジュール

| 国名     | IPVの接種回数と時期 |            |            |            |            |               |                |             |            |               |
|--------|-------------|------------|------------|------------|------------|---------------|----------------|-------------|------------|---------------|
| 米 国    | ①<br>(2カ月)  |            | ②<br>(4カ月) |            |            | ③<br>(6～18カ月) |                | ④<br>(4～6歳) |            |               |
| カナダ    | ①<br>(2カ月)  |            | ②<br>(4カ月) |            | ③<br>(6カ月) |               | ④<br>(12～18カ月) | ⑤<br>(4～6歳) |            |               |
| 英 国    | ①<br>(2カ月)  | ②<br>(3カ月) | ③<br>(4カ月) |            |            |               |                | ④<br>(3～5歳) |            | ⑤<br>(13～18歳) |
| フランス   | ①<br>(2カ月)  | ②<br>(3カ月) | ③<br>(4カ月) |            |            |               | ④<br>(12～18カ月) | ⑤<br>(6歳)   | ⑥<br>(11歳) | ⑦<br>(16歳)    |
| スウェーデン |             | ①<br>(3カ月) |            | ②<br>(5カ月) |            |               | ③<br>(12カ月)    | ④<br>(6歳)   |            |               |
| オランダ   |             | ①<br>(3カ月) | ②<br>(4カ月) | ③<br>(5カ月) |            |               | ④<br>(12カ月)    | ⑤<br>(4歳)   | ⑥<br>(9歳)  |               |

(文献<sup>4)</sup>より作成)

加ワクチン、皮内接種ワクチン、4価ワクチンなど選択の幅が拡大してきている。不活化HAワクチンの有効率は決して満足できる高さではなく、より効果的な予防手段の開発が望まれる。

インフルエンザ以外にも、国内では未承認の製剤が目立つ。乳児期の多価混合ワクチン(DPT, IPV, Hib, HBV)や、渡航者に主に用いられる腸チフス、髄膜炎菌、コレラ、ダニ媒介脳炎などのワクチン導入も急ぎたい。

**海外にはない国も多いが日本にはある  
ワクチン・使い方**

◆米国のようにBCGを接種していない国へ持参する診断書について、ツベルクリン反応の結果を記載する際には注意が必要

家族の海外派遣への帯同や留学などで米国の学校へ編入学する際に、ツベルクリン反応(以下、ツ反)の結果を持参するよう指示される場合があるが、その際には注意点がある。我が国の小児は乳児期にBCG接種を済ませているので、ツ反は通常陽性である。一方、BCG接種を実施していない米国では、ツ反

は結核菌感染の有無を調べるための検査であり、「ツ反陽性」の判定は結核菌感染を意味する。すなわち、陽性という結果の解釈についてしばしば誤解が生じ、結核菌感染者と診断され抗結核薬を投与される場合さえある。

誤解を受けることがないように、BCG接種によるツ反陽転であることを診断書に記載することが望ましい。例文は文献<sup>6)7)</sup>を参照されたい。また、米国では発赤ではなく硬結の径を測定し、宿主の要件(結核患者への曝露歴、基礎疾患、年齢等)によって陽性と判定する。

●文 献

- 1) Plotkin SA, et al : Vaccines 5th ed, Saunders, Philadelphia, 2008, p157.
- 2) 中野貴司 : 臨と研 89 : 641, 2012.
- 3) 平山宗宏 : 母子保健情報 59 : 1, 2009.
- 4) Plotkin SA, et al : Vaccines 5th ed, Saunders, Philadelphia, 2008, p605.
- 5) 中野貴司 : 小児診療 72 : 2297, 2009.
- 6) 中野貴司 : 小児科外来医療英語 (中村安秀, 中野貴司編), 診断と治療社, 東京, 2012, p137.
- 7) 中野貴司 : 医のあゆみ 244 : 42, 2013.

厚生労働科学研究費補助金 厚生労働科学特別研究事業  
新興感染症ワクチン等の品質及び有効性評価手法の検討に関する研究  
(研究代表者 山口 照英 ; H24-特別-指定-013)  
平成 24 年度分担研究報告書

トラベラーズワクチン等の開発手法の検討

トラベラーズワクチンの臨床開発ガイドライン (素案)

## トラベラーズワクチンの臨床開発ガイドライン（素案）

### 1 目的

本ガイドラインは、本邦以外の国や地域で流行発生している感染症予防ワクチンの主に臨床開発に焦点をあてたものである。

### 2 対象

本邦以外の国や地域では流行している感染症、例えば、マラリア、ダニ媒介脳炎、髄膜炎菌性髄膜炎などに対する予防ワクチンを対象とする。

### 3 開発の考え方

一般的に、感染症予防ワクチンは、その臨床的な免疫原性、有効性、安全性について、様々な臨床試験を通じて評価されている。

第Ⅲ相試験と呼ばれる臨床試験では、ワクチンの有効性、安全性について、極めて重要な評価が行われる。したがって、対象となる感染症は、日本国内での発生がないか稀であることから、有効性の確認には、流行地域での臨床試験の実施を検討する必要がある。

また、成人から臨床開発を始め、その後に小児での臨床開発をおこなうことが一般的である。しかしながら、例えばマラリアのように、小児期に感染し、生き残った成人では免疫が完成している場合などがあるため、臨床開発を新生児や小児から始めることが適当な場合がある。

### 4 被験者の保護

治験であれば薬事法に基づく「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(Good Clinical Practice:GCP)」に、製造販売後の臨床試験あるいは調査であれば「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令(Good Post-marketing Study Practice:GPSP)」に従って行わなければならない。ヘルシンキ宣言の原則である「人権の保護、安全の保持及び福祉の向上」はGCP、GPSPの遵守により保証される。いかなる臨床試験も開始前に治験審査委員会又は倫理審査委員会による審査を受け、承認を得なければならない。また、臨床試験には、適切なインフォームドコンセントのない被験者を含んではならない。被験者となるべき者が同意の能力を欠くこと等により同意を得ることが困難なときは、代諾者(被験者の親権を行う者、配偶者、後見人その他これらに準じる者をいう。)から文書でインフォームドコンセントを得ることにより、当該被験者となるべき者を治験に参加させることができる。乳幼児、小児、妊婦そして高齢者での臨床試験では、倫理的配慮に特別の注意を払うべきである。

### 5 臨床開発に関して考慮すべき点

#### 5. 1. 臨床開発における相

##### 5. 1. 1. 第Ⅰ相試験

第Ⅰ相試験は、一般に小規模試験であり、ワクチンの安全性と免疫原性に関する予備的な探

索を目的としてデザインされる。第Ⅱ相試験以降に用いる接種量や接種方法はこれらの情報に基づいて検討される。

#### 5. 1. 2. 第Ⅱ相試験

第Ⅱ相試験は、免疫原性及び安全性を指標として第Ⅲ相試験に使用するワクチンの接種量や基本的な接種スケジュール等を明確にすることを目的とする。また、第Ⅱ相試験は、被験者の年齢、性別、移行抗体、接種前抗体価等といった免疫反応に関連した多様な変数を評価するために実施することもある。免疫反応への影響を評価すべき因子としては、1)ワクチンの接種量、2)ワクチンの接種間隔、3)ワクチンの接種回数、4)ワクチンの接種経路等がある。免疫持続期間、追加免疫の必要性、そして免疫反応の定量的側面についても調査することが望ましい。また、これらの十分な情報を得るためには複数の試験が必要なこともある。

#### 5. 1. 3. 第Ⅲ相試験

第Ⅲ相試験は、ワクチンの有効性と安全性のデータを得るために実際の使用条件を考慮してデザインされる臨床試験であり、通常は大規模な集団において実施される。

第Ⅲ相試験の臨床の有効性を確認する試験においては、発症予防効果をエンドポイントとすることが基本的に望ましく、適切な対照群を設定した無作為化二重盲検比較試験が望ましい。

一方、本邦以外の国や地域で流行している感染症では、発症予防効果を有効性のエンドポイントとして検討することは困難である。このような場合には、発症予防との相関性が確立されている抗体価等の代替指標(サロゲートマーカー)を評価するような試験デザインが適切な場合もある。代替指標の測定には、再現性が実証された標準的な検査手法であることが求められる。

第Ⅲ相試験においては、リスク・ベネフィットを厳密に検証し、その有用性を示すことが重要である。

#### 5. 1. 4. 製造販売後の調査及び試験

製造販売後調査及び製造販売後臨床試験の目的は、実際の使用条件で、対象集団における有効性又は安全性を検討することにある。第Ⅲ相試験では感染症の発生頻度が低い等の理由で発症予防効果を明確に確認することが困難であった場合の有効性や、まれな有害事象を検討するために重要となる場合もある。例えば、以下の事項を検討するために実施される。

- 1) 特定のリスクグループ(高齢者、免疫不全患者、特定疾患のある患者等)での有効性、安全性の検討
- 2) ワクチンの有効性が持続する期間等の長期的な検討
- 3) 安全性のモニタリング調査
- 4) 感染性病原体の新しい抗原変異株が出現して現行製剤の継続的な有効性について疑問が生じる場合等の検討

#### 5. 2. 海外臨床試験データを利用するための国内臨床試験

本邦において発症予防等の効果を検証することが困難なワクチンであって、海外で得られた安全性、有効性等に関するデータを利用することを目的として実施される臨床試験をいう。当該試験実施の妥当性については、十分に説明する必要がある。また利用する海外臨床試験の状況と国内の状況の類似点、相違点を明確にし、その影響について十分考慮した上で、評価項目、評価方法等を設定する必要がある。例えば免疫原性を指標とした試験を実施する場合、接種ス

ケジュールや、同時接種ワクチン、当該疾患の流行状況等、免疫原性の評価に影響を及ぼし得る要因について予め十分検討しておく必要がある。

実施方法については、下記の相違点に留意して検討すべきである。

- 1) 臨床的な発症予防を指標とする際、ワクチンの有効性、安全性等における日本人と海外臨床試験を実施した民族との間の民族的要因による違い。
- 2) 海外で実施された試験と日本で実施される試験の接種スケジュール、接種量、接種経路、あるいは同時に接種するワクチンによる違い。
- 3) 対象とする疾患の流行状況、株又は血清型分布の違い。

なお、発症予防効果との相関が十分に説明できる指標を用いることが可能であれば当該指標を用い海外臨床試験を利用可能となる場合がある。その際、測定法に起因する相違を最小にするため、異なる試験群から得られた指標は再現性が確立されている同一の測定法により測定されるべきである。

### 5.3. ワクチン接種スケジュールに関する考察

多くのワクチンでは、基礎免疫効果を誘導するために初回免疫として一連の複数回の接種が必要な場合や、効果を長期間持続させるために追加接種が必要な場合がある。

トラベラーズワクチンの場合、海外での感染症の流行状況等を勘案して、接種回数等のスケジュールについては考慮が必要である。

## 6 臨床試験に関して考慮すべき点

### 6.1. 有効性の評価

ワクチンの有効性は、原則として発症予防効果を主要評価項目として評価する。しかしながら、発症予防効果を臨床的评价項目として用いた試験は、自然発生的な感染が一定程度あり、かつ比較試験が実施可能な地域で行わなければならないことから、トラベラーズワクチンの開発に当たっては、発症予防効果による評価は困難と考えられる。一方、発症予防効果と、ワクチンによって誘導される抗体(価)やその他の特定の生物学的マーカー等との間に関連性が確立されている場合、これらを代替の主要評価項目とすることができる。代替指標を用いる場合には、その妥当性を科学的に考察しなければならない。免疫原性のデータは原則として全相の試験において評価する。

### 6.2. 予防可能な期間及び追加免疫の考察

承認前にワクチンの効果の持続期間や追加免疫の検証的臨床試験を実施するのは困難なことがある。一般にワクチンの臨床的に有効な期間を検討する目的で臨床試験を延長することは不可能な場合が多い。長期の発症予防や追加免疫の必要性の検討に対して製造販売後の調査等も考慮すべきである。

新規抗原のワクチンにおいては、抗体価の経時変化と発症予防効果の関連性、抗体の種類、免疫記憶の誘導等に関する情報が、ワクチン効果の持続期間や追加免疫する時期の妥当性を検討する上で重要である。

### 6.3. 安全性の評価

製造販売承認申請前の臨床開発における安全性の評価は、開発計画全体を通じてワクチンの



安全性の特性を明らかにし、定量化するものであり、製造販売された場合の使用に則して行う。非臨床試験で検出された安全性に関する問題点があれば、臨床試験においては特に注意を払うべきである。

#### 6.4. 有害事象と予測される局所反応・全身反応

有害事象は、治験薬(製造販売後調査等においては既承認の製剤)を投与された被験者に生じたすべての疾病又はその徴候をいい、因果関係を問わない。因果関係が否定できない有害事象を副作用として取り扱う。ワクチンは医薬品を接種し、発症予防のための免疫を惹起するという医薬品の特性上、期待される免疫原性と同時に接種部位の腫脹、発赤、疼痛等の望ましくない局所反応や発熱、リンパ節腫脹等の全身反応を惹起することが多く、これらの副作用は副反応と呼称されてきた。予測される局所反応、全身反応の項目については、生ワクチン、不活化ワクチン等ワクチンの特性によって異なるため、臨床開発の早い時期に特定し、程度を規定すべきである。

#### 6.5. 重篤な有害事象(Serious Adverse Event:SAE)

重篤な有害事象(SAE)とは、有害事象のうち、死亡、死亡につながるおそれのある症例、治療のために病院若しくは診療所への入院又は入院期間の延長が必要とされる症例、障害、障害につながるおそれのある症例、これらに準じて重篤である症例、後世代における先天性の疾病又は異常、その他の重大な医学的事象をいう。

ワクチン接種後の観察期間中に発現した全ての SAE については、詳細な報告書が作成されるべきである。ワクチン接種後の観察期間終了後に SAE が報告された場合でも十分にモニタリングすることが必要である。ワクチン接種後の SAE の中には、稀に発現するために治験中には見出されないものもあるため、ワクチンのリスク・ベネフィットのバランスについてのより明確な知見を得るために、製造販売後調査を実施する。更に、必要に応じて製造販売後臨床試験が実施されることもある。

### 7 統計的留意点

臨床試験における全般的な統計的留意点については、「臨床試験のための統計的原則」(平成10年11月30日医薬審第1047号厚生省医薬安全局審査管理課長通知)を参照されたい。

