

2013/80/2A

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

平成 25 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 多屋 馨子

平成 26 (2014) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告

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 -----	2
多屋馨子	
資料 1 予防接種後副反応報告書電子媒体 -----	8
資料 2 予防接種後副反応報告書電子媒体記入例 -----	10
資料 3 予防接種後副反応報告書電子媒体記入要領 -----	13
資料 4 予防接種後副反応報告集計ツール -----	17

II. 分担研究報告

1. Immune thrombocytopenic purpura (ITP) 発生割合とワクチン接種との関連に関する検討 -----	24
岡部信彦、新井 智、多屋馨子	
2. 保育所に所属する小児の予防接種の接種状況と接種前の説明に関する研究 -----	27
永井利三郎、古藤雄大、西本詩織、母ヶ野直美、藤原彩子、安田毬乃、森 瞳子	
3. 成人に対する MR ワクチン接種後の健康状況調査 -----	34
安井良則、藤谷洋太郎、堀越敦子	
参考資料 MR ワクチン健康状況調査票 -----	40
4. 海外における予防接種後副反応に関連する情報収集 -----	43
砂川富正、神谷 元	
Immunization Safety Surveillance Ver2 nd World Health Organization WPRO 予防接種安全性サーベイランス 予防接種プログラム管理者のための予防接種後有害事象サーベイランスに関するガイドライン第2版(和訳) -----	49
5. ワクチンに対する遅延型過敏反応の診断としての白血球遊走試験 (LMT-chamber 法) の検討 -----	163
齋藤昭彦、大石智洋	
6. 同時接種を基本とする静岡厚生病院小児科における予防接種後健康状況調査 -----	165

田中敏博	
資料1-1 静岡厚生病院小児科における 予防接種スケジュール(月齢～18)	179
資料1-2 静岡厚生病院小児科における予防接種の曜日別対象と種類	179
資料2 小児の予防接種後健康状況調査へのご協力のお願ひ	180
資料3 小児の予防接種後健康状況調査	181
資料4 小児の予防接種後健康状況調査 調査用紙	182
資料5 小児の予防接種後健康状況調査 BCG ワクチン	183
資料6 小児の予防接種後健康状況調査 調査はがき	184
7. 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	185
落合雅樹、堀内善信、内藤誠之郎、藤田賢太郎、山本明彦、片岡紀代	
8. 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	191
新井 智、池山 優、荒木和子、佐藤 弘、多屋馨子	
9. 予防接種間違い防止のための検討	195
佐藤 弘、多屋馨子	
資料 予防接種における間違いを防ぐために(冊子)	197
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	207
IV. 研究成果の刊行物・別刷	209

I . 総括研究報告

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）
総括研究報告書

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

研究代表者 多屋馨子 国立感染症研究所 感染症疫学センター 室長

研究要旨

平成25年に予防接種法が一部改正され、予防接種後副反応報告がすべての医師に義務づけられた。ただし、わが国で実施されている副反応報告は、ワクチンとの因果関係に関係なく報告される有害事象報告であることに留意して理解する必要がある。

現在は、紙媒体の副反応報告書が使用されているが、本研究班で電子媒体報告書を作成し、記載する医師の省力化をはかるとともに、届出後の集計を容易にすることを検討した。また、必須項目の漏れや、誤りがないかどうかのチェック機能を搭載した。今後、厚生労働省のホームページに公表され、ダウンロード可能となる予定で準備が進められている。公表された後は、全国の医師に使用してもらえるよう普及啓発に努める必要がある。将来的には、電子媒体のまま送付してもらえる体制等の構築が必要であるが、現状では、電子媒体を印刷してFAXで報告された副反応報告書を厚生労働省、(独)医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）、国立感染症研究所で電子化して、集計後に厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会と薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会の合同会議に報告され検討がなされている。本研究班では、集計解析を実施するためのツールについても検討した。今後は予防接種を受けた分母情報をリアルタイムに収集する方法を確立するとともに、副反応の異常を迅速に探知する機能が搭載された副反応サーベイランスシステムの構築が必要である。

2011年にヒブワクチンと小児用肺炎球菌ワクチンを含むワクチンの同時接種後に複数の死亡例が報告され、一時的にワクチンが中止となったり、2013年にヒトパピローマウイルスワクチン接種後の慢性疼痛が報告され積極的勧奨が一時差し控えられたりと、予防接種後の有害事象については国民の関心も高い。そのような中、国民の安心・安全に繋げるためには、予防接種後副反応報告サーベイランスが有効に機能して、異常の早期探知や、ワクチンの品質も含めた包括的な検討が重要である。本研究班では、海外の予防接種後副反応サーベイランスの実態を調査していることから、この成果なども参考に、わが国の実情にあった副反応サーベイランスの導入が重要である。

さらに、わが国の予防接種制度は極めて複雑で、近年、0～1歳で受けるワクチンが急激に増加したことも関連して、接種間違いが時折報告されている。本研究班では誤接種の実態を調査するだけでなく、それを防ぐことを目的として、「予防接種における間違いを防ぐために～接種前の確認がとて大切ですよ～」の冊子を作成し、全国の市区町村に送付した。今後有効に活用されることが期待される。

また、特に医師が必要と認めた場合は、複数のワクチンの同時接種が実施されている。海外では複数ワクチンの同時接種は一般的な医療行為であるが、国内ではこれまで同時接種を実施してこなかった歴史から、同時接種に対して不安を感じる保護者や医師がいることも事実である。また、BCGとの同時接種が行われている国は少なく、海外で使用されているワクチンと国内で使用されているワクチンの種類や接種方法が異なるため、国内でエビデンスを蓄積する必要がある。そこで、同時接種後の健康状況調査を行い、単独接種と比較して検討し、国内データを元に説明して実施できる同時接種に資するための検討を行った。

2013年は成人男性を中心とした風疹の流行があり、成人が麻疹風疹混合ワクチン（MRワクチン）を接種する機会が増加した。これまで被接種者は小児が中心であったことから、成人での接種は海外渡航前や医療関係者等に限られていた。また、成人の場合、接種後に健康状況調査が実施されていることは少ない。そこで、成人のMRワクチン接種後の健康状況調査を実施した。

接種前に、被接種者あるいは保護者に十分な説明をすることが重要であると言われているが、接種前の説明が十分に行われているとは言えず、保護者へのアンケート調査から説明のためのツールが今後必要であることが明らかとなった。

また、接種後に発生した症状をワクチンに起因するものかあるいは別の疾患の紛れ込みであるかを鑑別するための検査診断体制も重要であることから、この観点からの検討も行った。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び
所属研究機関における職名

岡部信彦・川崎市健康安全研究所・所長
永井利三郎・大阪大学大学院医学系研究科
保健学専攻・教授

安井良則・大阪府済生会中津病院臨床研究
部・部長

砂川富正・国立感染症研究所感染症疫学セ
ンター・室長

齋藤昭彦・新潟大学大学院医歯学総合研究
科小児科学・教授

田中敏博・JA 静岡厚生連静岡厚生病院小
児科・診療部長

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

新井 智・国立感染症研究所感染症疫学セ
ンター・主任研究官

佐藤 弘・国立感染症研究所感染症疫学セ
ンター・研究員

A. 研究目的

平成 25 年度から使用されている紙媒体の
予防接種後副反応報告書を電子媒体化して、
全国の医師に使用してもらえよう普及啓
発に努めるとともに、その後の解析に資す
るシステムの構築について検討する。

海外の予防接種後副反応サーベイランス
について調査を進める。

副反応の症状と、ワクチンの品質（ロット
情報）とを関連させた集計解析・原因究明が
実施できる体制を構築し、原因究明に資す
るための検査診断体制を構築する。

接種前の説明が重要であることから、保護
者の予防接種に対する意識調査を実施し、同
時接種後の健康状況調査、成人の予防接種後
健康状況調査を行って、わが国でのエビデ
ンスを構築する。

これらの研究を総合的に活用することで、
予防接種に対する国民の理解が深まること
が期待される。

B. 研究方法

多屋は、研究代表者として研究結果をまと
め、平成 25 年度から使用されることにな
った予防接種後副反応報告書の電子媒体を作

成するとともに、研究協力者の奥野と共に、
解析ツールについて検討する。

岡部は、国内外の予防接種に関する政策・
実施にかかる重要な任務を遂行しており、海
外での拠点も多く、日本版 VAERS 構築にあ
たって、その導入や方法について助言・指導
するとともに、研究協力者の新井と共に、血
小板減少性紫斑病に関して論文調査を実施す
る。

永井は、保護者が抱いている副反応に対す
る不安を明らかにし、特に接種前の説明の重
要性について検討する。

安井は、今年度から医療機関に勤務地を移
したため、成人の MR ワクチン接種後の健康
状況調査を実施する。

砂川は、研究協力者の神谷と共に、
WHO/WPRO が出している Immunization Safety
Surveillance Ver2nd を和訳し、わが国の実
情にあわせた予防接種後副反応サーベイラ
ンス制度について検討する。

齋藤は、研究協力者の大石と共に、遅延型
過敏反応に関する実験室内診断法を研究す
る。

田中は、BCG を含めた乳幼児期の予防接種
について、同時接種後の健康状況調査を行い、
単独接種と比較検討する。

落合は、副反応の集積があった場合、ロッ
ト情報と連携させるとともに、原因究明を分
担し、新たな動物実験代替試験法の国際的な
状況について調査する。

新井は、副反応情報の効率的な収集方法を
検討し、発疹症の鑑別に資する実験室内診断
法の確立を行う。

佐藤は、誤接種の実態調査とその解決法に
関する方法について研究し、間違いを予防す
るための冊子を作成する。

（倫理面への配慮）

本研究では、取り扱う情報の中に個人が特
定されるような情報が含まれたとしても、機
密保護を徹底し、それを研究の結果として含
むようなことはしない。従って研究成果の公
表にあたって個人的情報が含まれることは
ない。万が一、個人的情報が本研究の中に含

まれる場合には、それに関する機密保護に万全を期する。動物実験を実施する場合は、動物愛護の観点から動物実験等の実施に関する基本指針にのっとり研究を行う。

C. 研究結果

研究代表者・研究協力者：多屋、奥野、佐藤、新井

現在は、紙媒体の副反応報告書が使用されているが、医師の省力化をはかるとともに、必須項目の漏れや、誤りがないかどうかのチェック機能を搭載した電子媒体報告書を作成した（資料1、2、3）。今後、厚生労働省のホームページに公表され、ダウンロード可能となる予定で準備が進められている。厚生労働省、PMDAで一部電子化された副反応報告書に必要項目の電子化を追加し、そのファイルから集計解析を容易にするためのツールの構築について検討した（資料4）。

研究分担者・研究協力者：岡部、新井、多屋
ワクチン接種後に認められる副反応のひとつに免疫性血小板減少性紫斑病（immune thrombocytopenic purpura）があるが、日本では、血小板減少性紫斑病に対するサーベイランスは実施されておらず、急性感染後やワクチン接種後にどの程度血小板減少性紫斑病が発生しているかについては不明な点が多かった。平成25年4月1日より施行された改正予防接種法により、基準に合致した予防接種後に発生した副反応は、全例報告が義務付けられている。国内外の論文を調査してワクチン接種後の血小板減少性紫斑病について調査した。

研究分担者・研究協力者：永井、古藤、西本、母ヶ野、藤原、安田、森

大阪府内の公立保育所 4 か所に在籍する幼児（0～6 才）の養育者を対象にアンケート調査を実施した。ワクチン接種率は、定期接種では90%以上であり、Hib ワクチンや小児用肺炎球菌ワクチンの接種率も、2歳未満の小児で80%以上となっていた。ロタウイルスワクチンやB型肝炎ワクチンの接種率も2歳未満の小児で、徐々に認知度が高まってきていると推測された。接種に際して多くの養

育者が家庭での前もっての説明が必要であると答えていたが、説明方法は口頭がほとんどであった。説明には絵本などのツールを用いたほうがより有効と、多くの養育者が答えていたが、実際にはあまり用いていなかったことが判明した。口頭だけでは理解の乏しい小児もおり、ツールの工夫が必要と報告された。

研究分担者・研究協力者：安井、藤谷、堀越
風疹特異的 IgG 抗体価（EIA 法）の値が 4.0～8.0 の間の医療関係者を対象に MR ワクチンの接種が行われた。成人における MR ワクチンの副反応発生の解明と、より安全なワクチン接種の実施に寄与することを目的として、ワクチン接種後の健康状況調査が実施された。女性が多く年齢中央値は 26 歳、平均年齢は 31.1 歳であった。最も頻度が高かった副反応は接種局所の反応で、次いで 38.5℃ 以下の発熱と関節痛であった。局所反応の異常の発生率はⅠ期（1 歳児）、Ⅱ期（小学校入学 1 年前）、Ⅲ期（中学校 1 年生相当）、Ⅳ期（高校 3 年生相当）と比較して有意に高かったが、発熱の発生率はⅠ期、Ⅱ期よりも優位に低かった。重篤な副反応や、副反応の発生率の大幅な増加等は認められなかった。今回の調査では接種前に風疹の抗体陰性であった者が含まれていないため、今後は抗体陰性者を含める必要がある。成人男性を中心とした風疹の発症は現状のままでは今後も継続していく可能性が高く、その改善には成人での風疹含有ワクチンの接種を普及させることが不可欠である。そのためには、成人において、風疹含有ワクチンとしての MR ワクチン接種後の副反応発現と安全性の検討を重ねていくことが重要であると報告された。

研究分担者・研究協力者：砂川、神谷

予防接種後健康被害に関する電子化システムに資するために、海外における予防接種後健康被害に対する補償システムの概要、及び副反応事例に対する対応について、これまで WHO や ECDC などの国際機関、英国、韓国の予防接種後健康被害に関する早期探知システム（サーベイランス）、対応、および補償システムについて調査を行ってきたが、今年度は WHO 西太平洋事務局において 2013 年に

改訂された予防接種後副反応（Adverse Event Following Immunization: 以下、AEFI と略す）に関する文書を翻訳した。また、HPV ワクチンの積極的勧奨差し控えに対する海外の反応に関する情報を得た結果、海外のワクチン反対グループからの引用材料となっており、単に「一時的な積極的接種勧奨差し控え」であったことは伝わっていなかったことが判明した。国内からの情報発信が不十分であることが示唆されると報告された。この背景には国内における AEFI に対する包括的な対応体制が十分整備されていないことが要因であると考えられると報告された。

研究分担者・研究協力者：齋藤、大石
ワクチンの遅延型過敏性反応の検査について、インフルエンザワクチンを用いて検討し、ワクチンの希釈倍率による基準を設定することで、LMT をワクチンの遅延型過敏反応の検査として使用できる可能性があることが報告された。

研究分担者・研究協力者：田中
近年、我が国でも乳幼児期の同時接種は不可欠な手段となっている。世界的にその有用性が認められ、経験上も有効性および安全性に問題はないと認識されるが、特に安全性について、日本人における客観的なデータは存在しなかった。平成 25 年の一年間、同時接種のために来院した 2 歳未満の児とその保護者を対象として接種後 28 日以内、BCG については接種後 4 ヶ月以内に生じた症状等につき、無記名での回答を依頼した。ワクチンの治験時のデータおよび単独接種に関して実施されてきた予防接種後健康状況調査の結果と比較した結果、同時接種によって生命を脅かす重篤な有害事象の発生や、発熱や局所反応等の有害事象の発生率の有意な上昇は認められなかったと報告された。

研究分担者・研究協力者：落合、堀内、内藤、藤田、山本、片岡
マウスモデルに見られる追加接種時の腫脹反応に影響を与える精製百日せきワクチンの局所反応誘導活性と in vitro 活性として測定される百日咳毒素の ADP リボシル化活性及び Binding 活性の関連性を検討した結果、B オリゴマーのレクチン様 Binding 活性が、局所反応誘導活性及び百日咳毒素の残存

活性として測定されるヒスタミン増感活性と正の相関を示し、百日咳毒素活性の減毒及び追加接種時の局所反応原性に影響する主要な因子の 1 つであることが示唆されると報告された。

研究分担者・研究協力者：新井、池山、荒木、佐藤、多屋

レセプトデータの利用による予防接種後副反応データの迅速な収集のメリットおよびデメリットについて考察がなされた。医療ビッグデータの利用は予防接種後副反応情報の収集に極めて有効で、個人情報を含んでいないデータ群であっても地域や日本全体の状況を理解するうえで貴重な情報になりうることから、今後、関係者のレセプトデータの利用ルールのコンセンサスを得ながら利用の道を模索する必要があると報告された。

予防接種後副反応に症状が類似している発疹を伴う複数の疾患について、診断可能なマルチプレックスリアルタイムPCRの開発を進めた結果、風疹ウイルス、エンテロウイルス、麻疹ウイルス、マイコプラズマについていくつかの組み合わせを行うことで同時に診断可能であることが明らかになったと報告された。

研究分担者・研究協力者：佐藤、多屋

小児における予防接種は 0~1 歳時に集中しており、それに加えてワクチンの種類によって接種回数や接種間隔等が細かく規定されていることなどから、接種現場である医療機関においては、時に間違い事例（誤接種）が発生することが懸念され、早急な対策が必要であった。そこで、予防接種間違い事例に関する調査を行い、その結果をもとに、間違い防止のための資料が作成された。資料の作成にあたっては、一目で内容をイメージしやすいイラストを入れる等、分かりやすさも重視された。今後、全国の自治体に資料を送付する予定であり、有効かつ安全な予防接種の実施のために活用されることが期待される。

D. 考察

本研究班で作成した電子媒体報告書が厚生労働省の HP に公開された後は、全国への普及啓発に努める必要がある。今後はこれが電子媒

体のまま報告されるシステムの構築が必要であり、それに加えて、ワクチン接種の分母情報の収集と副反応と考えられる症状を収集するために、医療ビッグデータの利用についても検討することが望まれる。

わが国でも同時接種の実施が増えてきているが、同時接種後の健康状況調査はこれまであまり実施されていなかった。わが国でのエビデンスを収集することで、接種前の説明が十分になされるようになることが期待される。

また、成人の MR ワクチン接種後の健康状況調査についても、これまであまり実施されておらず、今回初めて多数の医療関係者を対象に実施された。今後は、抗体陰性者も含めた健康状況調査が必要である。

接種前の十分な説明が重要であるとの研究結果から、今後は説明のためのツールの構築も必要であり、国民の安心安全に繋げるためには、予防接種の間違いを少なくすることも重要である。本研究班で作成した間違い防止のための冊子が全国の予防接種関係者に活用されることが期待される。

ワクチンの品質と副反応との関連を実験室内診断方法の開発も含めて明らかにすることで、国民への適切な情報提供と予防接種行政への提言を行うことが期待される。

E. 結論

「予防接種後副反応報告書」の電子媒体を作成し、解析ツールについて検討した。また、誤接種を予防するために、「予防接種における間違いを防ぐために～接種前の確認がとて大切ですよ～」の冊子を作成した。

乳幼児の同時接種後と成人の予防接種後の健康状況調査を実施した。

WHO/WPRO が作成した予防接種後副反応サーベイランスについての冊子を和訳し、血小板減少性紫斑病については、海外の論文検索を行い、日本の状況とともに検討した。

保育所入所児の養育者に対して、接種前の説明方法や予防接種全般についてアンケート

調査を実施した結果、接種前に行う被接種者への説明の重要性が明らかとなった。説明用のツールの作成はまだ十分とは言えない現状にあることが明らかとなった。

予防接種後に発生した症状が副反応によるものか、それ以外の紛れ込みかについて検討できるように発疹症と遅延型過敏反応について実験室内診断法を確立した。また、ワクチンの品質について、検討するために動物実験の代替え法について検討した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表（著書を含む）

1. Yokomichi H, Kurihara S, Yokoyama T, Inoue E, Tanaka-Taya K, Kono S, Yamagata Z. : The Pandemic Influenza A (H1N1) 2009 Vaccine Does Not Increase the Mortality Rate of Idiopathic Interstitial Pneumonia: A Matched Case-Control Study. PLoS One. 2014;9(2): in press.
2. 多屋 馨子：【予防接種】副反応報告と救済制度. 公衆衛生. 78 巻 2 号 Page86-92(2014. 02)
3. 多屋 馨子：【予防接種法改正 予防接種とワクチンの現状】副反応報告制度. 小児科. 54 巻 12 号. Page1615-1630(2013. 11)
4. 多屋 馨子：【予防接種-法改正で何が変わった?-】副反応・有害事象報告制度はどう変わったか. 小児科臨床. 66 巻 9 号 Page1859-1869(2013. 09)

2. 学会発表

1. 多屋馨子：シンポジウム2 ワクチン有害事象の発症メカニズムと報告システム 予防接種後副反応報告システム. 第 17 回日本ワクチン学会学術集会. 2013 年 11 月. 三重県

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