

ときに、注射に対する不安反応として痙攣を来たす場合がある。検査は必要ないが、安心させねばならない。

上に挙げた反応はワクチンではなく注射に対するものである。針恐怖症患者の場合はこのような反応が増悪する。グループ状況下では、集団ヒステリーが生じることがあり、特に被接種者が失神その他の反応を来たすのが目撃された場合に多くなる。予防接種に関して明快に説明することと自信を持って接種することによって、注射に対する不安の程度を軽減し、反応が生じる可能性を減じることができよう。

失神発作（意識消失）はアナフィラキシーと誤診されうることに注意することが重要である。医療従事者はこの2つの状態を鑑別する必要がある。（詳細は付録Bに記載。）きわめて注意深い観察および臨床的判断が必要である。しかし、誤った判断により、医療従事者が意識を失っているだけの被接種者にアドレナリン1用量を投与（筋肉内）する場合があるが、これは被接種者に害を及ぼすものではない。このような不必要な医学的救急処置を防ぐためには、医療スタッフの継続的訓練および意識の高さが必要である。

症例研究

Case studies

- 2004年、D国の12～19歳の学生を対象にした学校での集団麻疹・風疹予防接種キャンペーンが実施された。第1日に、44名が過呼吸や嘔吐を来たして病院に搬送された。調査により、90%以上が不安反応であると結論づけられ、2名を除く全員が同日に退院した。

原因：予防接種不安関連反応

偶発事象

ある事象が予防接種とともに偶発的に生じることがあり、ときにワクチンが原因であると誤って判断される場合がある。言い換えると、偶然の時間的関連（予防接種後に起こった出来事）が、予防接種によって惹き起こされたと誤解されるということである。ワクチン接種数の多さ、特に集団接種の場合を考えると、このような純粋な時間的関連は不可避なものである。

ワクチン接種は、素地的な先天性のまたは神経学的な状態の顕性化を含め、感染やその他の疾患が高頻度に起こる人生早期に予定されるのが通常である。そのため、死亡を含む多数の事象が出現し、偶然の関連によってワクチンが原因であると誤解される可能性がある。

たとえば、乳幼児突然死症候群（SIDS、ベビーベッド死）の発生率は、早期小児期予防接種を実施する時期あたりにピークとなる。そのため、予防接種を受けて間もない小児のSIDS症例が多くなる。しかし、対照試験、SIDと予防接種の関連は純粋に偶然であり、因果関係ではないことが示されている（Howson et al, 1991）。

- 1996年、E国での重度ジフテリアの流行に対処するため、集団キャンペーンで小児にDTが接種された。予防接種から2、3日後に7歳の女児が死亡したとの報告があった。報告された症状にはワクチンに対する反応とされた痙攣があった。調査により、女児には予防接種とは無関連の痙攣および神経症状の病歴があったことがわかった。

原因：偶発事象

- 2010年、F国で、5価（DTP-HepB-Hib）ワクチン投与から48時間以内に6名の乳児が死亡した。ワクチンの使用は一時的に中止された。6名の死亡は社会的関心を集めたため、上位機関による調査が妥当とされ、医療スタッフはこのワクチンの使用をためらった。

原因：偶発事象。6例中3例は偶発的なものであった。1例は窒息であり、2例には元々感染症の感染症が原因であった。残る3例のうち、1例はアナフィラキシーであり、ほかの2例は不明のままであった。

- 2010年、G国で、4カ月の乳児がDTwP後に死亡したとの報告があった。1週間のうちに、同一バッチのDTwPについてほかの6例に重度の局所反応が生じたとの報告があり、社会とメディアから大きな注目を集めた。報告されたバッチのワクチンは一時的に使用が中止されて別バッチに切り替えられ、国立の研究所およびWHOの認定を受けた研究所での毒性検査および無菌性検査を含む広範な調査が実施された。

原因：偶発事象。因果関係評価により、死亡は偶発的なものであることが確認されたが、6例の重度局所反応は予防接種過誤関連反応による可能性が高いとされた。

偶発有害事象は予測可能であろう。予想される事象数は、集団の大きさおよびコミュニティの疾患発生率や死亡率による。背景にある疾患発生率や死亡率、特に年齢特異的な疾患発生率を知ることによって、予測される偶発事象の件数を推定することが可能である。

たとえば、集団キャンペーンで1～15歳の小児100万名に予防接種を実施し、この集団の背景にある年間の年齢特異的な死亡率が1,000名あたり3名であるとする。すると、予防接種後の1ヵ月間に250件の死亡が予測されるとともに予防接種日には8件の死亡が予測され、いずれも偶発的なものである。この死亡は、予防接種とは全く因果関係がないが、時間的関連があることになる。

いくつかの西太平洋地域の国にみられる乳児（1歳未満）の死亡について、定期的DTP予防接種と時間的に関連するものの数を同様に算出し表5に示す。予防接種後の

1 日、1 週間および 1 ヶ月のうちに、接種と時間的にのみ関連する偶発的な死亡が多数あることがわかる。実際の偶発的死亡数は、集団の大きさ、乳児死亡率、予防接種回数および予防接種率による。

予測された事象の数と実際の事象の数を比較する際には、統計分析を用いて差が単なる偶然の結果ではないことを確認することが可能である。また、死期が近づいている小児にも依然として予防接種が実施されることが予想されるため、以下に示した予測死亡の算出数は増加する可能性がある。

表 5：西太平洋地域のいくつかの国における DPT 予防接種と時間的に関連した偶発的死亡の予測数

国	出生 1000 例あたりの乳児死亡率 (IMR)	年間出生数	1 年間に予測される乳児死亡数		
			予防接種後 1 ヶ月	予防接種後 1 週間	予防接種後 1 日
			$=(IMR \cdot N / 12) \cdot nv \cdot ppv$	$=(IMR \cdot N / 52) \cdot nv \cdot ppv$	$=(IMR \cdot N / 365) \cdot nv \cdot ppv$
オーストラリア	5	267 000	300	69	10
カンボジア	69	361 000	5605	1293	185
中国	18	18 134 000	73 443	16 948	2421
日本	3	1 034 000	698	161	23
ラオス人民民主共和国	48	170 000	1836	424	61
ニュージーランド	5	58 000	65	15	2
フィリピン	26	2 236 000	13 081	3019	431

注：死亡の分布が均一であり、死期の近い小児が依然として予防接種を受けると仮定。
乳児の出生数および死亡率は 2008 年度 immunization summary WHO/UNICEF (2010) より。
IMR=出生 1000 例あたりの乳児死亡率、IMR/1000
nv=予防接種投与数。ここでは 3 回接種スケジュールを想定。3。
ppv=被接種者数の比率。ここでは各接種につき 90%と仮定。0.9。

通常、偶発事象は明らかに関連がなく、調査を必要としない（肺炎など）。しかし、ある種の重篤な事象、特に小児が接種前に健康であった場合には、予防接種と近接した時間的関連があるがゆえに両親、社会またはメディアがワクチンが原因だと主張する場合がある。このような場合には、公衆の恐怖を静めて信頼性を維持するために調査が必要になる。予防接種に対する公衆の関心に応えることは、予防接種プログラムの信頼を維持するうえで重要である。背景となる報告される偶発事象の発生率に関する情報が入手できれば、AEFI の調査に役立つであろう。

同一の年齢群に属するが疑いのあるワクチンを接種していないほかの小児にも、同時期に同一または類似の事象が発生した場合、偶発事象の可能性が高まる。また、その事象が予防接種と関連しないことを示す根拠となる。

AEFI サーベイランスの認知度が上がるにつれ、医療スタッフによる偶発事象の報告も増加する可能性がある。また、新たなワクチンが導入されると偶発事象を含む多くの AEFI が報告される傾向がある。報告された偶発事象とシグナルである可能性を鑑別することが不可欠である。

- ワクチンの固有の性質（ワクチン製品関連反応）または品質の欠陥（ワクチン品質欠陥関連反応）または予防接種過誤（予防接種過誤関連反応）が原因で有害事象が生じる場合がある。ときに、生じた事象は予防接種を原因としないが時間的関連がある（偶発事象）場合がある。
- 予防接種不安関連反応はよくみられ、ワクチンではなく注射の痛みや注射に対する恐怖が原因である。AEFIの原因がわからない場合もある。
- ワクチン反応のうち、抗原／ワクチンに特異的な背景率がワクチンに関する意思決定に有用である。軽微なワクチン反応は高頻度であり、特別な治療を必要としない。まれであるが重篤なワクチン反応には、資格を持った医療従事者による迅速な治療が必要である。
- 予防接種過誤関連反応（以前は「プログラム過誤」と分類されていた）は回避可能である。

予防接種安全性サーベイランスの確立

医薬品安全性監視とは、ワクチンに対する反応を含む薬物による有害事象の検出、評価、理解、対応および予防の実践である。現在では、薬物およびワクチンの安全性に関する規制の一部として不可欠である。ワクチンは薬物とみなされるが性質が異なり、有害事象をモニターするには修正を加えたシステムが必要である。予防接種安全性とは、ワクチンの品質、有害事象、ワクチンの保管および取り扱い、ワクチンの投与、注射針の廃棄および廃棄物管理といった予防接種の全側面の安全性を確保しモニターする過程である。

予防接種安全性サーベイランスシステムには国内レベルのものと国際レベルのものがあり、AEFI に対する効果的なモニタリングおよび迅速な対応を確保することが目的である。予防接種安全性サーベイランスは、予防接種プログラムと、NRA が存在する場合には NRA との中間に位置する協同事業である必要がある。いずれもワクチンの安全性に責任を負うためである。その国の管理および運営のシステムに応じて、一つのユニット／団体が予防接種安全性サーベイランスの拠点である必要がある。NRA および国内の予防接種プログラムとのつながりが維持されているかぎり、サーベイランスを他組織（大学の学部など）に委任することも可能である。システムは既存の情報報告（予防接種率報告、疾患発生率報告および薬物による有害事象報告）システムを基盤とし、相互に強化するものでなければならない。最良の報告システムとは、最高のコンプライアンスを達成するとともに報告に対して迅速かつ適切な措置を取るものである。

目的

予防接種安全性サーベイランスを確立するにあたり、いくつかの目的候補が存在する。システムの最も重要な目的を明確にすることが、デザインおよび実行に役立つであろう。目的の相対的重要性は、予防接種プログラムおよび地域の状況による。また目的は時間とともに変化する。

予防接種安全性サーベイランスの主たる目標は、個人の健康および予防接種プログラムに対する否定的な影響を低減するために、有害事象を早期に検出し迅速に対応することである。サーベイランスはプログラムの質を示すものである。また、プログラムの信頼性を増し、ワクチンの安全性に関する国内および地域の実際のデータを提供するものである。

予防接種安全性サーベイランスを確立するうえで、目標を明確に表現すれば、医療従事者の支持が得られて報告を促す結果となろう。資源が限られている場合は、目標に優先順位を付けることが推奨される。一つの選択肢として、AEFI サーベイランスに力を入れているいくつかの病院／施設とともに、国内レベルの最小限のサーベイランスを実施して予防接種過誤を検出することが挙げられる。

予防接種安全性サーベイランスにより得られたいかなる情報も、直ちに評価し分析して問題に対応することが重要である。対応は予防接種安全性サーベイランスの最重要側面の一つである。

予防接種安全性サーベイランスの具体的な目的

- ワクチンの固有の性質またはワクチンの品質の欠陥を原因とする可能性のあるワクチン関連の問題を検出し迅速に特定する。
- 予防接種過誤関連反応（以前はプログラム過誤と分類されていた）を検出、是正および予防する。
- 集団内（国、地域および全世界）で予測されるワクチン反応率（背景率）を推定する。
- 軽度とみなされる場合であっても、異常に高率な AEFI のクラスターを特定する。
- 偶発事象が予防接種プログラムに否定的な影響を及ぼさないことを確実にする。
- 偶発的 AEFI、重篤な AEFI および予期しない／異例な AEFI の因果関係評価を確保し促進する。
- 未知のワクチン反応のシグナルを特定し、ある集団に特異的なワクチン反応に関する新たな仮説を立てる。
- 予防接種安全性に対する懸念に適切かつ迅速に対応することにより、予防接種プログラムにおけるコミュニティおよび医療スタッフの信頼性を維持する。
- 両親、コミュニティ、メディアおよびその他の関係者と効率的にコミュニケーションすることによって、予防接種プログラムを危機にさらすことなく AEFI に対する認識を広める。
- WHO 西太平洋地域事務局および全世界と協働し情報を共有して（医薬品市販後サーベイランス／PMS ネットワークを通じて）、ワクチンの安全性に関する新規および追加の情報を提供する。

システムを確立するための手順

予防接種安全性サーベイランスシステムを作成する際に、以下の手順に従うことを各国に勧告するものである。

1. 予防接種安全性サーベイランスにおける予防接種プログラムおよび NRA の両者の役割および責任を明らかにし合意する。サーベイランス実行組織を指定することが重要である。
2. 予防接種安全性サーベイランスの明確に定義された目的を盛り込んだプロトコルを作成する：決定された戦略、実施すべき措置および資源の利用可能性。
3. 予防接種安全性サーベイランスに関与する各スタッフカテゴリーの役割および責任を明確に定める。

4. ワクチン医薬品安全性監視に関する法規定および政府からの委任の承認を求める。
5. 因果関係評価および、最高レベルの技術支援および意思決定を実施する国立の（中心となる）専門家委員会を設ける。大規模な国は類似目的の州／地域の専門家委員会を設けることができ、そのような専門家が不在の小規模な国は地域国から集めた支援ユニットを定めることができる。
6. 報告（および調査）すべき事象およびその症例定義、標準的調査手順および、AEFI 報告・調査フォームを記載したリストを作成し配布する。（詳細情報は www.who.int/entity/vaccine_safety を参照。）
7. スタッフに対して、報告、データ分析および、調査および報告書作成に関する訓練を各機能が実行されるべきレベルに応じて実施する。国に適した訓練材料および訓練課程を作成する。
8. モニター活動および評価活動が重要かつ必要なものであることをスタッフに確実に認識させる。
9. 予防接種安全性サーベイランスに基づいて問題や情報に対処するためのコミュニケーション計画を作成する。
10. 該当する場合は、法的枠組みおよび補償制度の確立を考慮する。法的枠組みが政府の方針であるか否かも確認する。

予防接種安全性サーベイランスにおける NRA の役割および責任

NRA は、国内で用いられるあらゆる医薬品（ワクチンを含む）が(1)高品質、(2)有効および、(3)提案された目的に対して安全であることを確保する責任を負うものである。最初の 2 つの基準はワクチンの医療上の使用がいかなる形でも承認される前に満たされなければならないのに対し、安全性の問題は難度の高いものである。NRA の活動を強化することがワクチンの安全性を確保することにつながる。世界ワクチン安全性イニシアティブ（Global Vaccine Safety Initiative、GvSI）は、WHO が指揮するワクチン安全性計画プロジェクト（Vaccine Safety Blueprint Project）を通じて、特に低所得および低～中所得の国々の各 NRA を強力化する戦略をすでに作成している。

予防接種プログラムおよび NRA は、予防接種安全性サーベイランスにおける特定の役割および責任を共同で果たすものである。WHO は、ワクチンを生産するあらゆる国および NRA が存在するその他のあらゆる国において、NRA が予防接種安全性サーベイランスに関与せねばならないと考えるものである。WHO は、NRA が遂行すべき 6 つの機能を以下のように定義している。

1. 販売許可活動および製造許可活動：製造許可を得ようとする製品および製造業者に対する指示を明記
2. AEFI サーベイランスを含む医薬品安全性監視
3. NRA によるロットリリース：ロットリリースのためのシステム
4. 実験室の使用：必要時に実験室を使用
5. 当局検査：GMP コンプライアンス確認のための定期検査
6. 当局による臨床試験監視：許可を受けた臨床試験による臨床成績の評価

WHO は、各国 NRA の機能を定期的に評価し、NRA の機能の強化を図る。ワクチン国内規制システムを評価するための WHO マニュアルが 2009 年に発行された (http://www.who.int/immunization/topics/nra_aidememoire_2003.pdf)。この評価は、規制システムおよび上記の 6 つの機能を評価するために特にデザインされたツールを用いて実施される。各機能について、達成指標および下位指標が作成されている。いくつかの指標および下位指標には「重要」の表示がある。NRA が完全に機能していることが認定されるために「合格」する義務があることを示すものである。AEFI 医薬品安全性監視については 7 つの指標があり、そのうち 6 つが重要である (付録 E)。6 つの機能のうち 1 および 2 は、ワクチン製造国であるか否かに関わらずすべての国に実施義務がある。さらに WHO は、ワクチン製造国でないすべての国も、使用するワクチンに対する最小限の規格を定めねばならないことを勧告する。また、現場でのワクチンの成績に問題がないかを検出するための市販後サーベイランスシステムが存在しなければならない。予防接種後にみられるある種の有害事象をモニター、調査および報告するものとする。

予防接種プログラムに関する NRA の知識が限られている場合がある。そのため、予防接種プログラム管理者が予防接種安全性サーベイランスに関与することが不可欠である。この 2 つの主要関係者のそれぞれの役割を確立する必要がある。

予防接種安全性サーベイランスにおける予防接種プログラム（管理者）の役割および責任

予防接種プログラムの全レベルの医療従事者が関与する効率的な予防接種安全性サーベイランスシステムが必要である。この項では、サーベイランスシステムのさまざまなレベルで主要な役割を演じる者を明らかにするとともに、サーベイランス活動を実行するうえでの役割および責任を概説する。しかし、その役割および責任は、各国の運営レベルにより異なるものとなる。

国は 3 レベルの予防接種安全性サーベイランスを備えることが想定される。国（中央）、中間（州／地域／地区）およびサービス提供者の 3 レベルである。しかし、太平洋の小規模な島国では、サーベイランスを 2 レベルのみに限定してもよい。3 つのレベルが備わる場合、中間レベルおよび国レベルの機能および責任は、国の大きさおよび医療システムに応じてさまざまな程度で共有される。

予防接種サービス提供者レベル

本ガイドラインでは、予防接種サービス提供者レベルとは、公衆に予防接種サービスを提供する国内の最下位の管理レベルをさすものである。予防接種サービス提供者の業務には以下のものがある。

- AEFI の検出

過去の予防接種後に出現したいかなる AEFI についても、診療所、病院またはコミュニティにて、被接種者または被接種者の親／保護者から個人的に聞き取りを実施するものとする。

特定の症状に対する治療が必要であれば、AEFI が生じた被接種者を最寄りの病院／医療施設に紹介するものとする。

- **AEFI の記録**
 予防接種安全性サーベイランスに必要なフォームおよび登録簿の供給を維持するものとする。すべての必要なデータをフォーム／記録／登録簿に記入するものとする。
- **AEFI の報告**
 すべての重篤な反応、異例な AEFI および死亡は直ちに上位の管理／運営レベルに報告するものとする。
 その他の症例は、直上の管理／運営レベルの指示による通常の方法により報告するものとする。
- **AEFI の調査**
 調査を実施する能力がある場合には、このレベルで行ってもよい。国のガイドラインに挙げられた AEFI の報告について必要な全調査は、可能な限り早急に必要な必要がある。スタッフおよびコミュニティとのコミュニケーションが不可欠である。調査の間に何が行われているのかを何時でも公衆に周知し、調査終了時には結論および結果をチームの他メンバーおよびコミュニティと共有するものとする。調査結果は、サービス提供者および直上の管理／運営レベルの当局の両者に配布するものとする。ガイドラインに指示がある場合には、調査報告を直上の管理／運営レベルまたは国レベルの当局に提出する必要がある。
- **是正措置**
 特に予防接種過誤については、直ちに是正措置を実施するものとする。措置は調査結果に基づくものとする。
- **AEFI の分析**
 ラインリスティングおよび詳細情報を分けて保管することが推奨される。
 このレベルに属するスタッフの能力に応じて、分析は基本変数に限定してもよい。
- **公衆の教育／コミュニケーション**
 機会がある場合には何時も、何が行われているのかについて公衆に伝達し意識を高めるものとする。公衆に対して AEFI に関する教育を実施するものとする。

中間レベル

本ガイドライン中の「中間レベル」という用語の用途は、各国の医療サービス管理の構造に応じてさまざまである。国内の 1 つ以上の管理レベルをさす場合もある。そのため、「中間レベル」とはある国における国の管理レベルと最下位の管理レベルの間に位置するあらゆるレベルを意味するものとする。

(たとえば、A 国には国、州、地区および部署の 4 つのレベルからなる管理構造があるとする。州および地区レベルがこの国の中間レベルとなる。)

- **AEFI の報告**
重篤な反応、異例の AEFI および死亡は直ちに国レベルに報告するものとする。その他の症例は、国レベルの当局の規定に従って通常の方法により報告するものとする。AEFI サーベイランスに関するすべての記録を保管するものとする。
- **AEFI の調査**
国のガイドラインに挙げられた AEFI の報告について必要な全調査は、可能な限り早急を実施する必要がある。大半の状況下では、予防接種サービス提供者レベルには包括的な調査を実施する能力がない。そのため、詳細な調査に関する予備的情報の収集はこのレベルの責任となる場合が多い。そのような調査を実行する能力を備えることが必要かつ不可避である。調査結果は、サービス提供者および国レベルの当局に配布するものとする。
- **是正措置**
是正措置は直ちに実施するものとする。措置は調査結果に基づくものとする。実践においては、中間レベルは是正措置を実行する責任を後方支援的にも管理的にもより多く負うものである。たとえば、何らかの予防接種過誤関連反応が観察された場合、支援的監督、訓練および、ときには後方業務の交代もこのレベルの当局によって実行されることがある。
- **AEFI の分析**
データ分析の実施が必要である。データの分析および検討の結果に基づいて報告を作成することが必要である。
- **モニタリングおよび監督／訓練**
モニタリング、監督および訓練がこのレベルの主要機能である。当局は、このレベルにおいて効率的かつ有効にこの機能を遂行する能力を備える必要がある。国レベルは、必要であれば何時も、支援的監督のための標準的フォーマット、ガイドラインおよび訓練材料の提供といった中間レベルのこれらの活動を支援することができる。

国レベル

- **AEFI の調査および因果関係評価**
専門家による国レベルのサービスを必要とする調査（重篤例、死亡、公衆の関心を集める AEFI など）は、可能な限り早急を実施する必要がある。国の専門家委員会による因果関係評価を促進する必要がある。必要な場合には、サーベイランスシステム／調査によって立てられた仮説を検討するために改めて研究を実施しなければならない。
- **是正措置**
是正措置は直ちに実施するものとする。措置は調査結果に基づくものとする。ワクチンの回収または使用中止は、ワクチンと因果関係があるとの考えが既存のデータを強く支持するものである場合にのみ実施するものとする。是正措置により、政策やプログラム戦略の変更に至る場合もある。

- AEFI データの分析および共有
データの分析および検討の結果に関する報告を作成するものとする。AEFI データは、国の EPI の責を負う全関係者、予防接種プログラム管理者、NRA、NCL、学界ならびに、必要であれば製造業者の間で共有される必要がある。各国は、WHO 国際医薬品モニタリングプログラム（WHO Programme for International Drug Monitoring）を通じて地域的および全世界的にデータを共有し、ワクチンの安全性に関する追加および新規の情報を作成することが奨励される。
- 公衆の教育／コミュニケーション
必要であれば何時も、公衆およびメディアに周知させることが必要である。コミュニケーション計画を作成することも不可欠である。
- モニタリングおよび監督／訓練
予防接種サービスのモニタリング、監督および訓練が必要である。AEFI サーベイランスおよび良質な予防接種の実践に関する指導および適切な訓練をスタッフに対して提供するものとする。必要であれば何時も、スタッフの再訓練を実施しなければならない。訓練材料を開発するとともに、必要に応じて WHO からの支援を受けるものとする。

表 6：プログラム実行レベル、責任およびサーベイランスの目的

プログラム実行レベル	責任	関連する対応
地域レベル (予防接種提供レベル)	<ul style="list-style-type: none"> • AEFI の検出 • AEF の報告 • 記録/登録の維持 • 予備調査 • データの基礎解析 • 是正措置の実行 • 親およびコミュニティとのコミュニケーション 	<ul style="list-style-type: none"> • 症例の検出および報告がサーベイランスの第一の基礎となる段階である。 • 民間部門と良好な関係を確立することが民間部門による報告の促進につながる。 • データの基礎解析および予備調査を実施することが、特に予防接種過誤に対する是正措置を迅速に地域レベルで明らかにし、必要な是正を行うのに役立つ。 • 地域レベルでの良好なコミュニケーションは、やはり迅速に地域レベルで噂や否定的な伝聞を防止することにつながるため、非常に重要である。全国レベルのメディアは地域の報告者から大半の情報を得る。そのためにも、地域レベルでの良好なコミュニケーションの必要性が生じる。

プログラム実行 レベル	責任	関連する対応
<p>中間レベル</p> <p>(地方、州、 地区、町な ど)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 報告データの確認 • 追加的データを探す (クラスターなど) • 調査の実施 (地域と国の両者のチームに対する補助的調査を含む) • データ分析 • フィードバック (調査およびデータ分析) • 是正措置を実行するための指導およびモニタリング • 地域レベルのサーベイランス活動に対する支援的監督 • 訓練 • 関係者とのコミュニケーション 	<ul style="list-style-type: none"> • データを確認することによりデータの質が確保される。 • クラスターおよびワクチン関連の問題がこのレベルで特定される場合が非常に多い。 • 中間レベルで調査を実施することにより、調査の質 (専門家などの資源の入手可能性) および独立性が確保される。 • 中間レベルでは、十分量のデータがあり AEFI を原因別に明らかにするための詳細な分析を実施できる場合が非常に多い。結果は、必要な是正措置を迅速に実行するために必然的に地域レベルと共有される必要がある。また、地域レベルに対して指導その他の後方支援が提供される必要がある。 • 支援的監督および訓練により、AEFI サーベイランスのスムーズな機能が確保される。 • AEFI による国レベルの危機を回避し予防接種プログラムの信頼を築くには、メディアを含む関係者とのコミュニケーションが重要である。
<p>国レベル</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 調査の実施 (および下位レベルの調査の支援) • 因果関係評価および研究 • データ分析/フィードバック • 是正措置を実行するための指導およびモニタリング • サーベイランス活動に対する支援的監督 • 訓練 • 関係者とのコミュニケーション • 国際的機関 (WHO、UNICEF) および製造業者との情報共有 	<ul style="list-style-type: none"> • 公衆の関心を集める症例に関する詳細な調査および因果関係評価を実施する。 • ワクチンの調達および管理に関する運営・政策上の決定に影響するため、データ分析はワクチンを原因とする問題を解明することに注目する。データ分析は国際レベルにも影響する。そのため、調査およびデータ分析の質が重要である。 • AEFI サーベイランスを国レベルでモニターすることにより格差が明らかになるとともに、成果を改善するために実施されるべき変更は戦略的に結びつけることができる。 • 特にメディアとの良好なコミュニケーションが、リスク回避および全国的予防接種プログラムに対する公衆の信頼の確保につながる。 • WHO とのデータ共有は主としてワクチン反応 (シグナル) を明らかにするためである。また、国際レベルの運営・政策上の決定につながる。

民間部門

民間部門は、予防接種サービスにおいて直接的に予防接種を提供したり民間のサービスを求める患者を治療したりするという重要な役割を演じる、また、民間部門はさまざまなレベルで機能する。そのため、予防接種安全性サーベイランスを維持するには、民間部門の寄与が重要かつ有用である。民間部門を積極的に予防接種安全性サーベイランスに関与させるよう各国に強く助言するものである。

- 症例の検出および報告：民間部門で医療サービスを推進することが、症例の検出および報告の機会につながる。公共部門の予防接種サービスでワクチン接種を受けた個人であっても、AEFI に対する医療を民間部門で受ける傾向がある。民間部門から公衆衛生当局に AEFI 例を報告する接点を作ることが必要である。各国には、公共部門と民間部門との間に統合された相互伝達可能な届け出システムが存在する。民間部門からの AEFI の報告を確保するために類似のシステムを採用することを提案するものである。さらに、WHO が推奨する最小セットの共変数を記載した標準的報告フォームを用いるよう助言するものである。
- AEFI の調査：報告された全 AEFI について、国内のガイドラインに記載されたとおりの調査が必要である。AEFI が重篤な場合または公衆の関心が高い場合には、民間部門と公共部門の共同調査が必要である。結果はスタッフおよびコミュニティに伝達されなければならない。
- AEFI の分析：データ分析を実施することが必要である。スタッフは、データ分析および報告書作成の訓練を受ける必要がある。
- 是正措置：特に予防接種過誤については、公共部門と同じく、直ちに是正措置を取るものとする。また、措置は調査結果に基づくものとする。

重要点

Keypoints

予防接種安全性とは、ワクチンの安全性、有害事象、ワクチンの保管および取り扱い、ワクチンの投与、注射針の廃棄および廃棄物管理といった予防接種の全側面の安全性を確保しモニターする過程である。

国の予防接種安全性専門家委員会への委託事項 (Terms of Reference, TOR)

積極的に機能する専門家委員会を維持するには配慮を要する。公衆または国民の関心を集めた最も必要性の高い症例、特に因果関係評価が必要なもののみを委員会に委託するよう助言するものである。これにより、最小限の期間内に専門家によるサービスを受けることが可能になる。さもなくば、サービスを受けられる可能性が遠ざかってしまう。

予防接種安全性専門家委員会は、慎重に選ばれた調査案件の因果関係評価を確認し、調査者により信頼性が確立されていない案件の因果関係を明らかにするうえで非常に重要な役割を果たす。専門家委員会は、WHO 因果関係評価に関する覚書 (Aide-Memoire on causality assessment) を資料として用いてもよい。これは www.who.int/immunization_safety/en にて閲覧可能である。また、Brighton

Collaboration が作成したブライトン標準化症例定義を手引きとすることを委員会に奨励するものである。

委員会には、その専門知識が AEFI の検討という任務に役立つ幅広い分野の専門家を加えるものとする。専門分野には、小児科学、神経学、総合医療、法医学、病理学、微生物学、免疫学および疫学などがある。特殊な臨床的事象の検討には、特定分野の医学専門化を招くものとする。また、委員会の機能を確保するには EPI および NRA の両者の支援が必要である。

委員会は以下に属する TOR を採用してよい。

- AEFI とワクチンとの間に因果関係が考えられるかどうかの評価
- 報告された AEFI のデータをモニターし、過去に認識されていなかったワクチン関連有害事象の可能性のあるシグナルを探索
- 専門家の意見が求められる重篤な AEFI の報告をすべて検討するとともに、因果関係を確認し問題を修正するために必要な助言を行うための追加的調査を手配
- 未解決の調査の因果関係評価に関して最終的結論を下して、予防接種安全性サーベイランスシステムの品質管理を確保
- 因果関係およびワクチンの品質を確認するうえで必要であれば、国内外の他専門家と連絡を取る
- 要請があれば、国内の予防接種プログラム（管理者）および NRA に対して AEFI に関連する問題についての助言を行う
- 省から要請があれば、厚生労働省に対してワクチンおよび予防接種安全性に関連する問題についての助言を行う

専門家委員会の内訳および機能に関するいくつかの要点

- 独立性および透明性：政府および産業界の支援を受ける専門家らから完全に独立することは、必要と思われる専門性が多く失われてしまうため達成不可能であろう。そのため、透明性ということが何を意味するのかを委員会が探ること、すなわち利益の相反／利益の競合をどのように言明するかを討議し、ある専門家があるワクチンに関する特定の事象の因果関係評価に参加することがいかなる相反によって妨げられるか、またいかなる相反によって妨げられないかを決定することが奨励される。
- 予防接種プログラムおよび NRA の役割：予防接種プログラムおよび規制当局のスタッフは進行上非常に重要であり、委員会による検討を促進するための事務局職員の役割（検討されるべき書類の準備を含む）を務めるものとするが、因果関係の決定に影響を及ぼすべきではない。その役割は助言的なものであってもよい。
- 業界の不参加：ワクチン製造業者の雇用者は委員会に参加できないことを強調することが重要である。利益相反がはなはだしく、委員会による結論の信頼性呼び容認性を損なう可能性がある。

AEFI サーベイランスと薬物有害事象サーベイランスの違い

ワクチンが疾患の予防のために健康な人に対して投与されるのに対し、大半の薬物は病人の疾患を治療したり管理したりするために用いられる。そのため、薬物についてはワクチンよりもかなり高レベルのリスクが容認される。ワクチンでは、意図しないリスクが意図して負ったリスクよりも大きいと受け取られる。このことにより、予防接種プログラムに何らかの強制的要素がある場合には AEFI に対する容認度がさらに低下する。また薬物とは異なり、ワクチンは個人の利益のためだけではなくコミュニティの利益のために投与されるものでもある。そのため、薬物の有害事象とは異なり、AEFI の責がコミュニティにあると受け取られる場合がある。

この相違は、薬物有害事象のモニタリングシステムが AEFI のモニタリングに用いられることを妨げるものではない。しかし、システムはワクチンの特異性に対する感受性の高いものでなければならない。さらに、単一のモニタリングシステムしか存在しない多くの国では、AEFI サーベイランスが無視されていることがしばしばである。既存の薬物有害事象サーベイランスシステムの内部に、AEFI に対する別の報告経路および対応法を設ける必要がある。

予防接種プログラムの報告経路は、薬物に関する通常の報告法の一部であってはならず、有害事象の報告を収集するのに最も効率的な方法はワクチンと薬物とで異なるであろう。ワクチンと薬物に対して、因果関係の調査および評価を同じ方法で実施することは不可能である。ワクチンに関する調査には、全く異なるタイプの専門性および予防接種プログラムについての理解が必要である。予防接種安全性の優先事項は、予防接種過誤を明らかにし是正することである。

コホート全体に投与されるワクチンでは、有害事象の意味合いが、比較的少数の個人に対してのみ用いられる薬物とはスケールの点で全く異なる。そのため、AEFI への対応およびその周知は、集団の健康に対する重要性、関心度および困難度がいずれも高いものとなる可能性が高い。また、ワクチンが広く用いられることにより、予防接種と時間的にのみ関連する偶発事象の報告が多くなる。

ワクチンの安全性に関する訓練の機会

予防接種安全性サーベイランスは、システムの全レベルでの適切な対応を可能にするための訓練を含むものとする。また、過去の経験をもとに、予防接種安全性が関連する過程および転帰に関する学習を深めることが重要である。

ワクチン安全性に関する国内スタッフの能力を強化するため、WHO は世界ワクチン安全性資源センター（Global Vaccine Safety Resource Centre、GVS RC）を開設した。このオンライン講座では、国の公衆衛生関係職員、予防接種プログラム管理者、予防接種スタッフおよび AEFI 検討委員会のメンバーに向けた訓練を提供する。

(http://www.who.int/entity/vaccine_safety/initiative/tech_support/en/index.html)

訓練は、WHO が提供するセミナーまたはオンラインで提供可能である。下の図は、WHO の GVS RC がさまざまな学習経路を提供することによりさまざまな対象学習者の訓練ニーズを満たす（予防接種安全性専門家委員会のメンバーは、ワクチン安全性に関する上級訓練により有害事象の因果関係を評価するスキルを訓練することが可能であるなど）様子を概念化したものである。

図 1: 世界ワクチン安全性資源センター Global Vaccine Safety Resource Centre



ワクチン安全性の基礎に関する eラーニングコース

WHO が国際的なワクチン安全性の専門家らとともに開発したワクチン安全性の基礎に関する eラーニングコースは、ワクチンの安全性に関する問題に対応するあらゆるスタッフおよび職員が共通の理解を身に着けることを目的とした主要コースである。

このコースは 6 つの課程からなり、学習者はこの課程により、免疫学からみたワクチン安全性の側面、AEFI の特性、ワクチン医薬品安全性監視の構成要素、サーベイランスシステム、国内外のワクチン安全性に関する組織およびそのサービスについての詳細な情報を獲得することが可能である。また、このコースは、被接種者、親および地域に対するリスク伝達ならびにメディアとの効果的なコミュニケーション方法といった情報伝達を教える課程を含むものである。

プログラム管理者および予防接種サービスに積極的に関与し責を負う者はすべて、この無料オンラインコースを利用することを推奨するものである。この訓練コースは自主的に進行できユーザーフレンドリーなものであるため、どのような状況でもどのような期間でも利用することが可能である。eラーニングコースの教材は www.vaccine-safety-training.org にて入手可能である。

- 予防接種安全性サーベイランスは、予防接種プログラムと、存在する場合には国の規制当局（NRA）の協同事業である必要がある。いずれもワクチンの安全性の責を負うためである。
- サーベイランスを確立するうえでの明確な目標を設定し、各手順を踏むことが重要である。
- さまざまな関係者によるさまざまなレベルでの明確な役割および責任を決定することが、予防接種安全性サーベイランスを国内で機能させるうえで重要である。
- 予防接種スタッフ、予防接種職員および予防接種安全性専門家委員会の能力を確保するには、GVS-RCなどの国際的資源を利用した国レベルの訓練を実施するものとする。

AEFI の報告

AEFI サーベイランスでは、事例検出が最も重要な最初の段階である。最初に AEFI を報告する一次報告者は、現場の医療従事者、診療所または病院のスタッフ、ボランティアまたは親あるいは AEFI を検知したあらゆる者でありうる。

報告は疑いがあるだけで十分であり、原因別定義を考慮した際に示唆される因果関係を評価することは一次報告者には期待されていない。ワクチンとの関連の可能性を迅速に検出し評価することが、ワクチンの安全性を確実に維持するのに不可欠である。そのため、疑い例の場合には、調査に必要な全側面が揃うまで待たずに適時に報告を提出することが好ましい。重篤例の報告とみなされる基準を満たす報告については特に重要である。一次報告者は直上の報告当局、通常は地域の公衆衛生局に報告を提出する機会が多い。次いで、報告は中間レベルから国レベルおよび中心に位置する予防接種プログラムまたは NRA へと上がっていく。報告を上げる者は、提出前に情報を明らかにしたり加えたりすることを試みる場合がある。国のシステムに応じて、この移動ルートは異なる場合がある。

検出能力を向上させるためには、一次報告者が AEFI、そのタイプ、AEFI サーベイランスの目的に関する十分な知識を備えていることが必要である。一次報告者の知識を更新し関心を維持するには、定期的な訓練および意識を高めるためのプログラムが必要である。

どの反応を報告すべきか

親または医療従事者が懸念を感じるいかなる AEFI も報告すべきである。

特に、医療従事者は以下のことを報告せねばならない。

- 重篤な AEFI
- 新規に導入されたワクチンに関連するシグナルおよび反応
- 予防接種過誤関連反応を原因とする可能性のある AEFI
- 予防接種後 30 日以内に発生した原因不明な重大事象
- 親またはコミュニティの大きな懸念を惹き起こした事象

提案される報告すべき事象の一覧を症例定義とともに表 7 および付録 B に示す。表 7 に示した報告すべき事象には、AEFI サーベイランスシステムに含めることが考慮されうるもののみを挙げる。各国は、どの事象をシステムに含めるのが適切であるかを独自に決定するものとする。

高熱および軽微局所反応などの軽微な AEFI をすべて報告するかどうかは任意である。これらのワクチン反応は発生が予期されるものであり、報告された場

合にはシステムの能力を超える一方で、有益な情報の価値が限られたものになってしまうおそれがある。しかし、未処理の数をモニターすることは、品質の欠陥であるか、予防接種過誤であるか、あるいはある集団でワクチン反応の易罹患性が増大しているのかを明らかにするのに役立つ背景率をモニターして比較するのに有用である。

表 7：報告すべき AEFI の一覧

報告すべき AEFI	発生までの時間*
<ul style="list-style-type: none"> アナフィラキシー様反応（急性過敏症反応） アナフィラキシー 持続的（3 時間以上）で鎮められない絶叫 HHE 毒素性ショック症候群（TSS） 	接種後 24～48 時間以内
<ul style="list-style-type: none"> 重篤な局所反応 敗血症 注射部位膿瘍（細菌性／無菌性） 	接種後 7 日以内
<ul style="list-style-type: none"> 熱性痙攣を含む痙攣（麻疹/MMR では 6-12 日、DTP では 0-2 日） 脳症（麻疹/MMR では 6-12 日、DTP では 0-2 日） 	接種後 14 日以内
<ul style="list-style-type: none"> 急性弛緩性麻痺（OPV 被投与者では 4-30 日、接触では 4-75 日） 腕神経炎（破傷風を含むワクチン接種後 2-28 日） 腸重積症（ロタワクチン接種後 21 日が多い） 血小板減少（麻疹/MMR 接種後 15-35 日） 	接種後 3 ヶ月以内
<ul style="list-style-type: none"> リンパ節炎 播種性 BCG 感染 骨炎 / 骨髄炎 	BCG 接種後 1-12 ヶ月の間
<ul style="list-style-type: none"> 死亡 入院 障害 医療従事者または公衆が予防接種に関連すると考えるその他のあらゆる重篤な事象および異例な事象 	制限なし
<p>* 発生までの時間は抗原および有害事象による。抗原または有害事象別の発生時間に関する詳細情報は Brighton Collaboration 症例定義 (www.brightoncollaboration.org) および WHO の方針説明書および 観察された発生率に関する情報シート (http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/vaccinfosheets/en/index.html) を参照。</p>	

局所反応の発生頻度が増加した場合は、重度でなくとも報告すべきである。予防接種過誤のマーカーである可能性または特定ロットのワクチンに問題がある可能性がある。全例が同一の医療従事者／施設により接種を受け、その他の場所で事例が発生していない場合は、予防接種過誤の可能性が高い。全例が同一のワクチンまたは同一ロットのワクチンを投与され、コミュニティ内に類似例が存在しない場合は、ワクチンの問題が疑われる。事象が既知のワクチン反応であるが発

生率が増加している場合は、予防接種過誤またはワクチンの問題が原因である可能性が高い。最後に、同一地域の同一年齢群に属するが接種を受けていない者が事例に含まれる場合、有害事象はおそらく偶発的である（47 ページ図 2 参照）。

いつ報告するか

直ちにである。措置および調査の必要があるか否かを直ちに決定できるよう、報告は常にできる限り速やかに実施する必要がある。多数の事例が発生した場合やコミュニティの懸念が大きい場合、決定権のある管理/運営レベルに緊急の電話/ファックスにて知らせるべきである。

どのように報告するか

報告には標準化された AEFI 報告フォームを用いるものとする（付録 F を参照）。これは予防接種サービス提供ユニットの責務である。報告は、医療従事者が最も重要な情報を把握できるように簡便なものであるべきである。

改めて調査を実施するか否かを決定するための基礎となるため、報告フォームに最低限必要な情報を記入することが重要である。また、WHO 国際医薬品モニタリングプログラム（WHO Programme for International Drug Monitoring）を通じて地域国および全世界の関係者がデータを共有できるよう、最低限必要な情報を保管することを各国に強く奨励するものである。

シグナルを検出する目的で使用する場合、データ収集ツールはできる限り簡便なものであるべきである。しかし、シグナル検出後または重篤例の場合、その AEFI 例とワクチンとの関連を明らかにしたり、改めて調査を実施する必要があるかどうかを評価したりするための追加的データが不可欠である。WHO は 22 の核変数を推奨しており、そのうち最重要とされる 10 の変数（基本情報）はいかなる AEFI サーベイランスについても収集されるべきである（表 8）。それに加えて、より詳細な症例検討を目的とした 33 の変数がある（付録 F1 を参照）。各国の AEFI データの収集、対照、伝達、分析およびフィードバックのシステムは同一ではないため、収集した基本情報に優先順位付けが必要である。また、データの量的および質的な側面を考慮する必要がある。報告ツールには、徴候、症状または診断に用いる用語を標準化するための WHO 有害事象用語集（WHO-Adverse Reaction Terminology、WHO-ART）ならびに、全被疑ワクチンとの関連を記載したワクチン事典を付属することが推奨される。

重要点

Keypoints

- 親または医療従事者の懸念となるいかなる AEFI も報告すべきである。
- AEFI に関して統一化されたデータを収集することにより、ワクチン安全性サーベイランスシステムで得られた所見の比較およびプール解析が可能になる。そのため、報告フォームに最低限の 22 の核変数セットを記載し、国内および全世界の両者での使用に有用なものとするを各国に勧告するものである。