

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

海外における予防接種後副反応および対応体制に関する情報収集

研究分担者 砂川 富正 国立感染症研究所 感染症疫学センター室長
研究協力者 神谷 元 国立感染症研究所 感染症疫学センター主任研究官

研究要旨 現在までにはほぼ構築された予防接種後健康被害報告と同被害救済申請に関する電子化システムに資するために、予防接種先進国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調査を行ってきた。WHO や ECDC などの国際機関、北欧諸国などから情報収集を行ってきたが、実際に 2011 年度には英国、そしてアジアで最も進んでいると言われる韓国、2012 年度には台湾を訪問し、国レベルの担当者および現場の実務者と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意見交換を行ってきた。2013 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サーベイランスに関する文書を翻訳し、国内の予防接種後副反応（AEFI）事象をモニタリングする資料とした。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収集した。3 年間の活動を通して、韓国では明確に位置づけられていた 4 本柱（シグナル探知を目的とした passive surveillance、そのシグナルに対して迅速に対応する Rapid Response Team : RRT と仮説を証明するデータベース、整った補償制度）を中心とする包括的な体制が我が国においても整備されていくことが必要と考えられた。

A. 研究目的

予防接種が真の効果を発揮するには高い接種率の達成が必要であるが、そこには安全性の担保が不可欠である。現在使用されているワクチンはいずれも非常に安全性が高いものの、ワクチンの性質上副反応事例が生じることがある。事例としては少ないものの、ワクチン政策を発展させていく上で無視できないのがこの分野の特徴である。よりよいワクチン政策実現のために不可欠な予防接種後健康被害救済システムについて、海外での予防接種後健康被害救済方法の情報収集も、現在構築中のシステムをより良いものにするための情報として必要とされている。本分担グループにおいては、

より良いワクチン政策実現のために不可欠な、予防接種後副反応（AEFI）に対する海外主要国における対応体制の構築状況についての情報収集を行い、国内に還元することを目的として活動を行ってきた。AEFI に対して先進的な複数の国・地域を訪問し、当事者と意見交換を実施し、また、WHO など国際機関によるガイダンスを和訳し、国内で活用可能な資料とすることを目標としてきた。これらの情報から、我が国における副反応対応システムの構築に資することを目的としてきた。

B. 研究方法

平成 23 年度は英国、韓国、24 年度は台

湾を訪問し、予防接種後副反応に関する専門家と会議を行い、各国におけるワクチン接種後副反応事例対応体制の調査、情報収集を行った。さらに、予防接種副反応事例発生時における情報伝達に関する専門家にも会い、リスクコミュニケーションについて意見交換を行った。平成 25 年度は WPRO による Immunization Safety Surveillance, ver2nd (2013) の和訳を行った。また、ヒトパピローマウイルス (HPV) ワクチンの積極的勧奨差し控えに対する海外の反応を、ロンドン大学のグループとのやり取りを中心にまとめた。

(倫理面への配慮について)

本調査は、いずれの年度においても被接種者や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

2011 年度：

1) 英国：ワクチン接種後副反応の報告は Medicine and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) に報告される。MHRA への報告はウェブサイトを経由して Yellow Card と呼ばれる専用の報告システムにて行われる。副反応のシグナル探知、特定の医薬品、ワクチンと副反応の因果関係の仮設定に用いられている。報告者は 90%以上が医療者、被接種者あるいはその家族である。データは、その正確性、信憑性などの評価を含め、MHRA で解析されたのち、副反応と認定されたものに関しては Department of Work and Pensions で補償額が決定され、支払われる。なお、新たな事例や集積が認められたものに関しては General Practitioner Research Database (GPRD) を用いて疫学、統計的に調査、検討が Human Protection Agency (HPA)

主導で行われる。GPRD は General Practitioner (GP:総合診療医、クリニック)における診療の記録のネットワークであり、20 年の診療情報、ワクチン情報が含まれている。参加する GP は MHRA がランダムに選択する。その際に、選択する GP は全国に分布し、目安としては GP の診療人口が全体の 10%程度 (総出生数の 1/6) をカバーするように心がけられている。選ばれた GP は新たに行うことは基本的になく、コンピューターが自動的に診療情報を収集する。データベースの管理、運営、および情報の正確性、信ぴょう性の評価は MHRA によって行われる。運営、データの quality assurance も行っている。このほか、HPA では副反応事例の集積を認めた場合、rapid response team が対応することになっており、調査結果は政府や EMA に報告されるため、ワクチンの中止の判断に強く関与する。

2) 韓国：韓国の予防接種安全性管理体制は以下の 4 つより構成されていることを学んできた。すなわち、迅速対応システム (rapid response system)、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) である。韓国における AEFI に対する取り組みは 1994 年から開始 (4 例の JE の副反応から) MOH は政策、KCDC は実際の業務 (Rapid response と investigation) を担当している。サーベイランスの電子化が 2001 年おこなわれ、それに伴い医師の報告を義務化した。また、2005 年からは一般の方でも報告できるようになり、その報告数は急増した。報告の多いワクチンは DTaP, Influenza, MMR、症状は Neurological change, anxiety response, local reactions の順となっている。2011 年に特別に傍聴を許された National Vaccine Injury Compensation

Program (NVICP) は、これら報告された事例のうち、ワクチン接種との関係がありそのような症例に対し、患者の情報や経過の詳細についての調査結果を専門家が検討し、認定、補償を行う会議であった。因果関係の有無については、資料や調査結果をもとに判断されていた。1995年から2010年までの15年間で報告件数は5,399件、うち実際に申請が行われた症例が455例（申請率8.5%）、そのうち実際に補償が行われた症例が221例（48.6%）であった。

2012年度：

1) 台湾：台湾における予防接種後副反応発生時（あるいは疑い症例発生時）の報告システムについて、事例は誰でも決められた用紙に情報を記入し、地域の保健所に提出することで報告できる。2010年から疫学情報の収集、および緊急対応（rapid response）を担当する TCDC ならびに TFDA の下部組織である Taiwan Drug Relief Foundation (TDRF) が共通の用紙を使用するようになり、情報の統一が図られているが、現在のところウェブでの入力はできない。TDRF は、報告されたデータにおいて副反件事例の集積のシグナルの確認、並びに報告例の詳細をワクチン製品管理の立場から調査、解析、報告を行い、その結果をもとに TFDA が行動、介入を行う。これは予防接種政策を担う機関とワクチンの管理、行政を行う機関が協力して仕事を全うすべきである、という WHO の Global Vaccine Safety Initiative の推奨に則ったものである。報告された症例に関し、地方保健所（場合によっては FETP）が情報（ワクチン接種歴、基本データ、臨床経過など）を集め、それらを TCDC、並びに TDRF に報告する。TCDC はこれに基づき専門家会議の中の1つのワーキンググループである Vaccine Injury Compensation Program Working

Group (VICP) の招集をおこない、TDRF はこれらのデータをまとめ VICP のメンバーの2人の医師に提示する。2人の医師は別々に事例に関して評価を行い、この結果を VICP にて報告する。なお、この過程において地方の保健所は症例に対して剖検の実施を積極的に勧めていた。次に、仮説証明のためのデータベースとして、各症例についての詳細な情報収集は前述のとおり地方保健所（緊急性が高い場合や特殊な場合は TCDC および FETP）により情報収集が行われる。報告された症例に関して TCDC や TDRF はデータを集積し解析する。そこでワクチンとの因果関係が疑われる事例が集積した場合、そこで仮説が設定される。この仮説の真偽を疫学的に解析するのは TCDC の役割である。解析するに当たっては国民保険のレセプト情報やそのほか国レベルの公衆衛生的なデータベースが用いられる。その中でも特に重宝されているのが National Immunization Information System (NIIS) である。NIIS の主な目的はワクチンの接種率を把握することである。各医療機関 (End User) はワクチンを接種するたびに専門のサイトに情報を入力する。この情報は保健所の管轄地域ごとにまとめられ、中央のデータベースに構築される。このデータベースは病院や学校、国の機関にあるデータベースとリンクしており、ワクチン接種歴と前後の医療データを合わせて解析することで仮説の証明が可能となる。End User は入力の義務はないが、ワクチンの国からの無料配布を受けるためには参加することが必須ではないもののある程度義務化されていると伺った。なおこの NIIS データは検疫の入国管理者情報ともリンクしており、たとえば麻疹流行地域からの帰国者は NIIS において過去の麻疹ワクチン接種率、罹患歴などをチェックし、麻疹に対する抗体がな

い可能性がある」と保健所を通じワクチン接種を求めるとともに、健康状態をフォローすることにも利用されていた。

2013年度：

- 1) WPRO による Immunization Safety Surveillance, ver2nd (2013) の和訳
- 2) HPV ワクチン積極的勧奨差し控えに対する海外の反応(ロンドン大学と情報交換)。

D. 考察

2011年度は、イギリス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。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が運用されていた。仮説を証明するために必要なデータベース GPRD (人口の10%程度をカバーする)を用いて解析される。このデータベースの存在により、Experimental study- Clinical study、Ecological study-rapid assessment study (データベースを横断的に解析する)、Case-coverage study (症例の中のワクチン接種率をみて実際の人たちの中にどれぐらいいるかを考える)、prospective cohort studies、case control studies または nested case control study、self control case series study (case only design と呼ばれ症例のみを用いて症例対象研究を行うことが可能となっていた。ただし、ヨーロッパでは、全般的にワクチン接種後の副反応事例は症例そのものの数が少ないため、EU では欧州各国のワクチン接種後副反応に対応する機関をつないだネットワークを構築していた。韓国の National Vaccine Injury Compensation Program (NVICP) に

おける副反応事例の検討は、さまざまなバックグラウンドを持った専門家が1例1例検討していたが、検討するうえで重要視していたのが韓国 FETP の調査結果であった。韓国 FETP は RRT として症例に関する調査を行い政府に情報を提供する。情報は NVICP での検討材料として用いられるだけでなく、ワクチン接種中止を実施するか否かの判断にも用いられている。NVICP で特筆すべきは、いったん副反応事例と判断した症例に関して、その後の経過についてフォローアップしている点であった。

2012年度は、台湾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。これまでに調査してきた国々と同様に、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が運用されていた。また、ウェブベースではないものの、ワクチン副反応専用の Passive surveillance が存在し、実際には因果関係のないものも多く含まれるが、事象のシグナルを早期に探知し、仮説を設定するには十分な役割を果たしていた。得られたシグナルが本物であるかどうか、というところに関しては、早急な対応 (Rapid Response Team) と因果関係を判断する疫学研究 (仮説の証明) という2つの対応がなされていた。

2013年度は、WPRO による AEFI ドキュメントの改訂版についての翻訳を行った。現実の状況に合わせての改訂がなされていると考えられるが、一方で途上国と工業国とは必ずしも状況が同じではないことも考慮しなければならない。しかしながら、我が国においては、AEFI に関する系統だった見方が乏しいことから、このようなガイド

ンスの存在は有用であり、参考資料として貴重なものとする。次に、HPV ワクチンの積極的勧奨の一時中止による海外メディアの状況としては、海外では特にワクチン反対グループのよりどころになっていることが示唆される。正しいモニタリングとエビデンスに基づいた決定が重要であり、AEFI に対する国内の包括的な体制が脆弱であることが要因であると考えられた。

E. 結論

イギリスの予防接種後副反応事例に対する対策と欧州各国の連携、さらには韓国での予防接種被害認定専門家会議について報告した。イギリスもワクチン政策を決定する専門家会議の存在と、ワクチン接種後副反応に対する対策の4本柱（シグナル探知を目的とした passive surveillance、そのシグナルに対して迅速に対応する RRT と仮説を証明するデータベース、そして整った補償制度）が存在していた。韓国の NVICP の議論を見ても、これらの存在が、非常に明確な副反応事例の決定に寄与しており、これら4つの要素について、国民が安心して予防接種を受けるために必要不可欠なシステムであると考えられた。

台湾の予防接種後副反応事例に対する対策については、台湾もワクチン政策を決定する専門家会議の存在と、ワクチン接種後副反応に対する対策の4本柱（シグナル探知を目的とした passive surveillance、そのシグナルに対して迅速に対応する RRT と仮説を証明するデータベース、そして整った補償制度）が存在していた。これらの存在が、非常に明確な副反応事例の決定に寄与しており、これら4つの要素が、国民が安心して予防接種を受けるために必要不可欠なシステムであると考えられた。

2013 年度、WHO 西太平洋事務局において

改訂された AEFI に関する文書を翻訳し、国内の AEFI 事象をモニタリングするうえでの資料とした。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。国内からの情報発信が不十分であることが示唆された。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整備されていないことがそもそもの大きな要因であると考えられた。

全体として、4本柱（シグナル探知を目的とした passive surveillance、シグナルに対して迅速に対応する RRT と仮説を証明するデータベース、整った補償制度）を中心とする包括的な体制が我が国においても整備されていくことが必要と考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表（著書を含む）

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

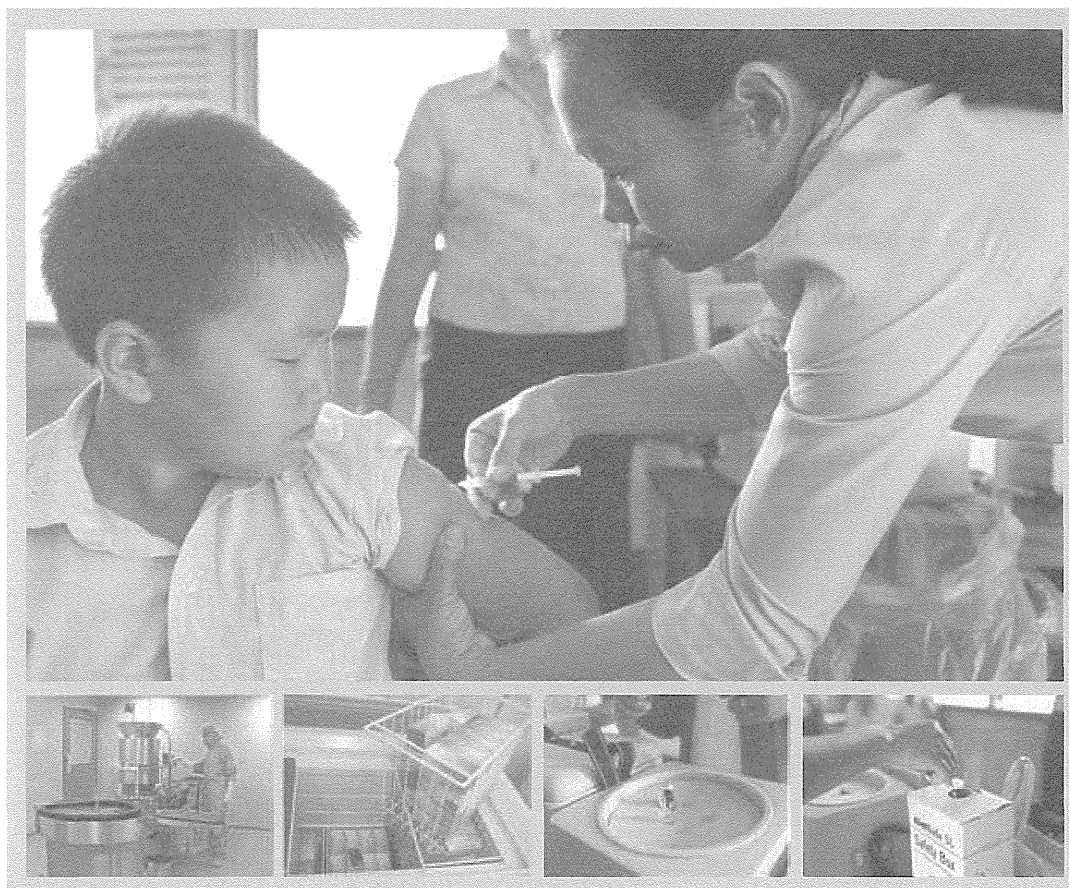
3. その他

(注意) 本訳は 2014 年 3 月 18 日現在仮訳であり、全ての文責は研究分担者の砂川富正（国立感染症研究所感染症疫学センター）にある

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



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



世界保健機関 西太平洋地域

WHO ライブラリ出版物目録データ

予防接種安全性ガイドライン：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に関するガイドライン（第2版）

1. 予防接種
 2. 予防接種プログラム—組織および管理
 3. ガイドライン
 4. 安全性管理
 5. ワクチン—スタンダード
- 世界保健機関西太平洋地域事務局

ISBN 978 92 9061 596 5 (NLM 分類：WA115)

© 世界保健機関 2013 年

無断複写・転載を禁ず。世界保健機関の刊行物は下記より入手可能。

WHO Press, World Health Organization, 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland

(電話：+41 22 791 3264、ファックス：+41 22 791 4857、Eメール：bookorders@who.int)

世界保健機関出版物の複製あるいは翻訳に係る許可申請は、販売、非営利の配布の配布を問わず、上記宛先の WHO 出版事務局（ファックス：+41 22 791 4857、Eメール：bookorders@who.int）まで問い合わせること。

WHO 西太平洋地域事務局の出版物についての複製に係る許可申請は下記へ問い合わせること。

Publications Office, World Health Organization, Regional Office for the Western Pacific, P.O. Box 2932, 1000, Manila, Philippines

(ファックス：+632 521 1036、Eメール publications@wpro.who.int)

本出版物で使用した名称ならびに提示資料は、いかなる国、領土、都市もしくは地域またはその公的機関の法的地位ならびに国境ないしは境界の設定に関する世界保健機関の見解をも表明するものではない。地図上の点線は、関係国間でいまだに全面的な合意のないおおよその境界を示すものである。

特定の企業または製造者の製品について言及した場合であっても、世界保健機関は、そうした企業または製品を、そこに言及されていない同種の企業または製品に優先して支持または推奨するのではない。誤記脱漏は別として、有標製品の名称は頭文字に大文字を用いて表記することにより区別する。

世界保健機関は、あらゆる合理的な手段を講じて、本出版物に記載されている情報の確認を行っている。しかしながら、本出版物の配布に際しては、明示または暗示の別を問わず、いかなる保証も行うものではない。本出版物の内容の解釈および使用の責任は読者にあるものとする。世界保健機関は、本出版物の使用によって生じたいかなる損害に対しても責を負うものではない。

カバー画像は WHO の提供による

目次

| | | |
|--|----|-----|
| 序文 | 8 | vi |
| 用語集 | 9 | vii |
| 略語集 | 11 | ix |
| 目的 | 14 | 1 |
| 予防接種およびワクチンの原理 | 18 | 3 |
| 免疫 | 18 | 3 |
| ワクチン | 19 | 4 |
| 予防接種後有害事象 (AEFI) | 23 | 9 |
| ワクチン反応 | 24 | 10 |
| 予防接種過誤関連反応 | 30 | 14 |
| 予防接種不安関連反応 | 33 | 17 |
| 偶発事象 | 34 | 18 |
| 予防接種安全性サーベイランスの確立 | 38 | 22 |
| 目的 | 38 | 22 |
| システムを確立するための手順 | 39 | 23 |
| 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 | 40 | 24 |
| 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 | 41 | 25 |
| 国の予防接種安全性専門家委員会への委託事項 (TOR) | 46 | 30 |
| 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 | 48 | 32 |
| ワクチンの安全性に関する訓練の機会 | 48 | 32 |
| AEFI の報告 | 51 | 35 |
| どの反応を報告すべきか | 51 | 35 |
| いつ報告するか | 53 | 37 |
| どのように報告するか | 53 | 37 |
| 予防接種キャンペーン中の AEFI の報告 | 55 | 39 |
| 報告の障壁 | 55 | 39 |
| 民間部門の報告 | 56 | 40 |
| AEFI の調査 | 57 | 41 |
| なぜ報告を調査すべきなのか | 57 | 41 |
| どの報告を調査すべきか | 57 | 41 |
| 誰が調査すべきか | 58 | 42 |
| いつ調査するか | 58 | 42 |
| どのように調査するか | 58 | 42 |
| AEFI クラスターの調査 | 62 | 46 |
| 死亡例の調査 | 63 | 47 |



| | | |
|------------------------------|-----------|-----------|
| AEFI データの分析 | 64 | 48 |
| 誰がデータを分析すべきか | 64 | 48 |
| どのようにデータを分析し解釈すべきか | 65 | 49 |
| さまざまなレベルでの分析の目的 | 68 | 52 |
| どのように原因を特定すべきか | 69 | 53 |
| AEFI の因果関係評価 | 70 | 54 |
| AEFI 因果関係評価のレベルおよびその科学的根拠 | 70 | 54 |
| AEFI 因果関係評価のための事例選択 | 71 | 55 |
| AEFI 因果関係評価の要件 | 73 | 56 |
| 因果関係評価法 | 73 | 56 |
| AEFI に対する措置およびフォローアップ | 79 | 61 |
| 是正措置 | 79 | 61 |
| 訓練および意識 | 81 | 63 |
| コミュニケーション | 82 | 64 |
| 親およびコミュニティとのコミュニケーション | 82 | 64 |
| 医療スタッフとのコミュニケーション | 83 | 65 |
| 関係者とのコミュニケーション | 83 | 65 |
| メディアとのコミュニケーション | 83 | 65 |
| 危機管理 | 87 | 69 |
| 予防接種安全性サーベイランスシステムの評価 | 89 | 71 |
| 参考文献 | 91 | 73 |

付録一覧

| | | |
|--|-----|----|
| 付録 A: ワクチンの安全性に関するウェブサイト | 95 | 76 |
| 付録 B: AEFI の症例定義および治療 | 97 | 77 |
| 付録 C: アナフィラキシーの認識および治療 | 101 | 81 |
| 付録 D: ワクチン予防疾患 (VPD) のリスク | 106 | 86 |
| 付録 E: AEFI サーベイランスを含む医薬品安全性監視を評価するための NRA 指標 | 111 | 91 |
| 付録 F: 予防接種後有害事象 (AEFI) 報告フォーム | 114 | 94 |
| 付録 F1: AEFI サーベイランスにおいて報告が必要な核変数の詳細の提案 | 115 | 95 |
| 付録 G: 予防接種後 AEFI 例調査フォーム | 116 | 96 |
| 付録 H: AEFI ラインリスティング | 117 | 97 |
| 付録 I: AEFI 因果関係評価—手順 2: 事象チェックリスト | 118 | 98 |
| 付録 J: 予防接種安全性サーベイランスシステムのためのチェックリスト | 119 | 99 |

表および図の一覧

| | | |
|---|----|----|
| 表 1: AEFI の原因別カテゴリー分類 (CIOMS/WHO 2012) | 24 | 9 |
| 表 2: 高頻度かつ軽微なワクチン反応および治療 | 26 | 11 |
| 表 3: まれなワクチン反応と発症までの時間および発生率 | 29 | 13 |
| 表 4: 予防接種過誤関連反応 | 31 | 15 |
| 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 | 36 | 20 |
| 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 | 44 | 28 |
| 表 7: 報告すべき AEFI の一覧 | 52 | 36 |
| 表 8: AEFI サーベイランスに必要な最低限の情報を含む核変数 | 54 | 38 |
| 表 9: AEFI 調査の手順 | 60 | 44 |
| 表 10: 作業仮説により AEFI を調査するための実験室試験 | 61 | 45 |
| 表 11: 優先すべき AEFI およびその後採取する試料の手引き | 61 | 45 |
| 表 12: 調査中に公衆を保護するための措置 | 79 | 61 |
| 表 13: 調査終了時に取るべき措置 | 80 | 62 |
| 図 1: 世界ワクチン安全性資源センター | 49 | 33 |
| 図 2: AEFI クラスターの原因の特定 | 63 | 47 |
| 図 3: 予測されるワクチン反応率の WPRO 算出表 | 66 | 50 |
| 図 4: 因果関係評価: 適格性 | 74 | 57 |
| 図 5: 因果関係評価: チェックリスト (主要部分) | 75 | 58 |
| 図 6: 因果関係評価: アルゴリズム | 75 | 58 |
| 図 7: 因果関係評価: 分類 | 76 | 59 |
| 図 8: 個別症例の因果関係評価とクラスター/シグナルの因果関係評価 | 77 | 60 |

このページ以降の翻訳は平成 25 年度総括・分担報告書に掲載

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

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

研究分担者 齋藤昭彦 新潟大学大学院医歯学総合研究科
生体機能調節医学専攻 内部環境医学講座小児科学分野 教授
研究協力者 大石智洋 新潟大学医歯学総合病院小児科 助教

研究要旨

ワクチンに関連する遅延型過敏反応について、本当にワクチンに関連あるのかを検索する方法を開発する。

A. 研究目的

ワクチンに関連する副反応の報告は少ないが、本当にワクチンに関連あるのかが定かではない。

そして、日本人は、副反応に対して敏感であると考えられ、特に近年普及している同時接種において生じた場合、実際は関連のないワクチンまでその後の接種が懸念される事態が生じないとも限らない。

そこで、ワクチンに対する遅延型過敏性反応の検査として、抗菌薬に対する遅延型過敏反応に対して有用である白血球遊走試験（leukocyte migration test：LMT）が、ワクチンに対しても検査法として使用可能であるか否かを検討する

B. 研究方法

LMT について用いるワクチンとして、成人にも広く接種されており、かつ副反応の報告が少なくない、インフルエンザワクチンにつき、検査システムを確立すべく、まずは、成人の過敏性反応を示さない症例（コントロール群）および過敏性反応の既往のある症例（症例群）を対象に、LMT を施行し、両群での差を検討する

（倫理面への配慮）

上記対象例について、研究の主意を説明し、同意を取得した上でご協力いただいた。

C. 研究結果

3名のコントロール群において、インフルエンザワクチン2種類（ビケン HA®：チメロサル等の保存剤含有およびフルービック®：保存剤含有無し）に対し、1000倍希釈および1万倍希釈では陽性反応を示した例があったものの、10万倍希釈および100万倍希釈では陽性反応を

示した例はなかった。

一方、2例の症例群（ワクチン接種後の発熱例および広範囲（直径約10cm）の接種部位の発赤・腫脹）において、2種類のワクチンいずれも、1000倍希釈から10万倍希釈まですべて陽性反応を示した。

そのうち1例は、ビケン HA®には100万倍希釈まで、フルービック HA®には10万倍希釈まで陽性であったため、陽性反応の幅が少ないフルービック HA®にて接種を行ったところ、昨年までのビケン HA®接種に比べ、軽度の発赤・腫脹（直径2-4cm）にとどまった。

D. 考察

コントロール群と症例群では、症例群において、より高いワクチンの希釈倍率（すなわち低濃度）でも陽性反応を示した。さらに、実際の2種類のインフルエンザワクチン接種において、より高い希釈倍率で陽性反応を示したワクチン接種では、もう1種類のワクチンの接種時よりも重篤な過敏性反応を示したことから、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と考えられる。

E. 結論

ワクチンの遅延型過敏性反応の検査としてのLMTの可能性について、インフルエンザワクチンを用いて検討し、有用である可能性が示唆された。

今後、他のワクチン、および実際の小児の症例での検討を行っていきたい。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況
なし

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

予防接種後副反応サーベイランスに関わる
静岡県内の市町および静岡厚生病院小児科における取組み

研究分担者 田中 敏博 JA 静岡厚生連 静岡厚生病院 小児科 診療部長

研究要旨

年々ワクチンの種類が増加し、スケジュールも複雑になっていく予防接種において、その副反応の発生動向を把握し、適切かつ迅速に対応して、場合により健康被害補償につなげていくことは重要である。

まず、地域の実態を把握する目的で、静岡県内の 35 市町の予防接種担当課/担当者を対象として、インターネットを利用してアンケート調査を実施した。回収率は 100% であった。それぞれの地域の実情を反映した、予防接種を取り巻く体制や状況があることが浮き彫りになった。予防接種後副反応サーベイランスを効果的に運用していくためには、予防接種の実施主体である各自治体と医療関係者の相互理解に基づく協力と共に、各自治体の実情を踏まえて施策を講じていく姿勢が求められる。

次に、昨今の予防接種を進めていく上で必要度が高く、世界的にもその有用性が認められ、安全性にも問題がないとされていながら、国内ではなかなか浸透しない同時接種について、安全性を検証する目的で調査研究を行った。平成 25 年の一年間、同時接種を標準とする当科に予防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た。調査用紙/ハガキを用いて、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、設問に答える方式で無記名での回答を依頼した。平成 26 年 2 月末現在で調査用紙 1267 枚 (65.8%)、調査用ハガキ 97 枚 (37.6%) を回収した。本研究においては、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。このような客観的データの積み重ねにより、ワクチンの同時接種の安全性に対する懸念が払拭され、その実施の後押しとなっていくことが期待される。

A. 研究目的

年々ワクチンの種類が増加し、スケジュールも複雑になっていく予防接種^{1,2)}であるが、その副反応の発生動向を把握し、適切かつ迅速に対応して、場合により健康被害補償につなげていくことは、非常

に重要である。

静岡県の 35 の市町と、同時接種を標準として予防接種を積極的に行っている静岡厚生病院小児科における、それぞれの予防接種への取組みの実態を調査することによって、行政および医療機関の現場

の今後のあるべき方向性を模索する土台にしたいと考えた。

B. 研究方法

I. 静岡県内の市町村の実態調査

1) 対象

静岡県内の 35 市町の予防接種担当課、担当者。

2) 方法

平成 24 年 1 月に、対象となる各市役所/町役場の担当課に宛てて E メールを送付し、アンケート調査への協力を依頼した。調査票は E メールに添付し、回答は E メールに添付して返信、ファックス、郵送のいずれかの方法で回収した。なお、適切な連絡先の把握のために、静岡県庁疾病対策課の協力を得た。

II. 当科における予防接種後健康状況調査

1) 対象

当科で予防接種を行う 2 歳未満の児とその保護者。

2) 方法

(1) 調査期間

調査用紙/ハガキの配布は平成 25 年 1 月より 12 月までの 1 年間。

(2) 調査実施の手順

① 予防接種の当日、保護者に、BCG 単独接種以外のすべての接種を対象として説明用紙とともに調査用紙（資料 1、2）を、単独/同時に問わず BCG の接種を対象として説明用紙と調査用ハガキ（資料 3）を渡し、協力を要請した。

② 原則として、28 日以上経過した次の接種時に調査用紙を回収した。

BCG については接種後 4 ヶ月間が観察期間であるため、調査用ハガキによる返信を依頼した。

③ 次回の接種日が概ね 6 週間より長く空いてしまう場合には返信用封筒も添えることとし、接種後 28 日を経過した時点での投函を依頼した。

C. 研究結果

I. 静岡県内の市町村の実態調査

平成 24 年 2 月上旬までに、対象である 35 市町のすべてから調査票を回収した（回収率 100%）。アンケートの集計結果は資料 4 のごとくである。

II. 当科における予防接種後健康状況調査

◇BCG 単独接種以外の接種

1) 調査用紙回収

平成 25 年 12 月末までに、1926 名の対象児への接種およびその保護者への調査用紙の配布を終了した。平成 26 年 2 月末現在、1267 枚（65.8%）が回収された。

2) 予防接種後有害事象

予防接種後の有害事象の発生については、結果 1 のとおり。けいれんの 1 名は、インフルエンザワクチンの 1 回目の接種後 19 日目の熱性けいれんであった。

有害事象の発生に伴う受診は 138 名（10.9%）、入院は 3 名（0.2%）。いずれも重篤ではなかった。

3) 小児用肺炎球菌ワクチンの接種

小児用肺炎球菌ワクチン、プレバナー[®]の接種は 704 名であったが、10 名（うち 5 名が単独接種）を除いてすべて、肺炎球菌と Hib ワクチンの 1 回目、同 2 回目、

同 3 回目、肺炎球菌ワクチン 4 回目と麻しん風しん混合 (MR) ワクチンの I 期のいずれかのセットを基本とした同時接種であった。このそれぞれの組合せにつき、37.5℃以上の発熱 (結果 2) と接種部位の局所反応 (結果 3) を、プレベナー®の治験時の単独接種のデータと比較した。なお、プレベナー®は平成 25 年 11 月より 7 価から 13 価に切り替えられたが、すべて単一の「小児用肺炎球菌ワクチン」とみなして扱った。治験時のデータは 7 価の製品のもの³⁾を用いた。

本研究では、3 回目と 4 回目の肺炎球菌ワクチンを含む同時接種において発熱の率が高い傾向にあったが、1 回目、2 回目と比較して有意なものではなかった。治験時の単独接種のデータとの比較では、1 回目と 2 回目の接種について単独接種の方が発熱の率が高い傾向にあったが、いずれも統計学的に有意な差はなかった。

局所反応について。本研究では局所反応を、発赤を伴う腫脹、化膿、硬結、水疱に分類したが、治験時は「紅斑」「硬結・腫脹」である。1 回目から 4 回目までを通じて、同時接種を対象とした本研究における局所反応の合計の発生率は、単独接種である治験時の紅斑、硬結・腫脹等の個々の反応の発生率を、有意に下回った。
◇BCG 接種

1) 調査用ハガキ回収

平成 25 年 12 月末までに、258 名の対象児への接種およびその保護者への調査用ハガキの配布を終了した。平成 26 年 2 月末現在、97 枚 (37.6%) が回収された。

2) BCG 接種後有害事象

接種後の有害事象の発生については、

結果 4 のとおり。

有害事象の発生に伴う受診は 7 名 (7.2%)、入院は 1 名 (1.0%)。入院の 1 名は 3 ヶ月の児で、肺炎球菌と Hib の各ワクチンの 2 回目、ロタウイルスワクチン 1 回目と BCG の同時接種後約 3 ヶ月の時点で川崎病を発症した。

3) 厚生労働省のデータとの比較

腋窩リンパ節腫脹と局所の湿潤につき、本研究と厚生労働省による予防接種後健康状況調査のデータ⁴⁾ (6 ヶ月未満の 4003 名分) との間に有意な発生率の差はなかった (結果 4)。

D. 考察

昨今の予防接種制度とそれを取り巻く環境は、目まぐるしくかつ著しく変化している。現場および行政がそれに実際にどう対応しているか、またどう対応していくべきか、ということ、この 3 年間で探ってきた。

I. 静岡県内の市町村の実態調査

アンケート調査前に予測したとおり、静岡県内でも自治体によって体制、考え方、取り組みの実際が、様々である状況が浮き彫りになった。予防接種という、公衆衛生上の重要な施策は、全国で普遍的に展開されていかななくてはならない。その利便性や安全性、健康被害が生じた場合の救済制度の適用等々について、予防接種を受ける者の居住する地域によって違いが生じるべきものではない。予防接種後副反応サーベイランスが効果的に運用されるようにしていくためには、各自治体と現場の医療関係者との相互理解に基づく協力関係が必須である。また、

サーベイランスを統括する中央行政と、実際に予防接種を行う医療関係者および予防接種を受ける一般市民との間に立つ、各地方自治体の実情を把握した上で、それに合うように制度そのものや運用の方法、また情報伝達の方法等を検討していくことが肝要である。

II. 当科における予防接種後健康状況調査

当科では、特に平成 23 年 2 月の「子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業⁵⁾」開始以降、標準的に同時接種を行っている。しかしながら、現在でも地域によっては、同時接種を拒否する保護者や、同時接種は行わないか接種本数に上限を設けて実施している医療関係者も存在するようである。この背景には、同時接種の安全性を担保する客観的データが欠如し、安全であると自信を持って前進することができない、という状況と推察される。これに対して、同時接種の安全性の担保に資することを目的として、本研究を実施した。

まず、本研究で回収された 1000 を超える調査用紙/ハガキの中に、生命を脅かす重篤な有害事象の記載はなかった。これ以外にも、研究期間およびその後に、該当する症例は当科として把握していない。1 名のみあった熱性けいれんは、インフルエンザワクチンの単独接種後 19 日目のものであり、因果関係は否定的と考えられた。また、入院が計 4 名あったが、やはり重篤ではなかった模様である。うち 1 名は川崎病で、経過良好であった。

BCG の単独接種以外の接種については、乳児期の同時接種の組合せの中心的なワ

クチンであり、かつ発熱等の副反応の頻度が高いとされる肺炎球菌ワクチンを主な対象とした。比較的頻度の高い有害事象であった発熱と接種部位の異常、すなわち局所の皮膚の所見に絞って評価を試みた。比較の参考としては、プレベナー[®]の導入に当たって実施された治験におけるデータ³⁾(単独接種)を用いた。

発熱については、観察期間が本研究は接種後 28 日間、治験では接種後 14 日間という相違があり、本研究の結果がより紛れ込み事例を含む可能性を有していた。それでもなお、肺炎球菌ワクチンの同じ回数接種時の比較で、同時接種と単独接種に発熱の頻度の有意な差は認められなかった。

局所反応については、観察期間が治験時は接種後 4 日間と短かったこと、観察項目が本研究と治験とで同一ではなかったことから、単純な比較は不可能であった。しかしながら、本研究で接種後 28 日間に捉えられた局所反応の全体の頻度が、治験時に接種後 4 日間で認められた各々の所見の頻度よりも統計学的に有意に低い結果となった。少なくとも、同時接種により、単独接種で認められた局所反応が頻度や程度で増悪する傾向は認められなかった。

BCG については、調査用ハガキが回収された症例のすべてが BCG 以外のワクチンとの同時接種であった。予防接種後健康状況調査³⁾における BCG の単独接種の場合と比較して、BCG を他のワクチンと同時接種することにより有害事象が有意に増加するという事はなかった。

総じて、回答数が 1000 を超えた本研究

で、同時接種の安全性が単独接種よりも著しく劣るという結果は得られなかった。

E. 結論

- ① 予防接種後副反応サーベイランスを効果的に運用していくためには、予防接種の実施主体である各自治体と医療関係者の相互理解に基づく協力が不可欠である。同時に、各自治体の実情をまず踏まえて施策を講じていく姿勢が求められる。
- ② 本研究においては、同時接種が有害事象の有意な増加をもたらすとは認められなかった。このような客観的なデータの積み重ねが、同時接種に対して不安や抵抗感を抱いて前進できずにいる保護者や医療関係者の後押しとなっていくことが期待される。

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

第 117 回日本小児科学会学術集会(平成 26 年 4 月)にて口演発表予定

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

<文献>

- 1) 日本で接種可能なワクチンの種類
[国立感染症研究所 Website]. 掲載

日不詳. 参照:

<http://www.nih.go.jp/niid/ja/vaccine-j/249-vaccine/589-atpcs003.html>. 2014-3-1 閲覧.

- 2) 日本小児科学会が推奨する予防接種スケジュール [日本小児科学会 Website]. 2014-1-12 掲載. 参照:
http://www.jpeds.or.jp/uploads/files/vaccine_schedule.pdf. 2014-3-1 閲覧.
- 3) プレベナー水性懸濁皮下注インタビューフォーム [PfizerPRO Website]. 2011-7 掲載. 参照:
<http://pfizerpro.jp/documents/if/prv/prv01if.pdf>. 2014-3-1 閲覧.
- 4) 予防接種後健康状況調査集計報告書平成 23 年度後期分および累計分 [厚生労働省 Website]. 掲載日不詳. 参照:
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000002qfxs.html>. 2014-3-1 閲覧.
- 5) ワクチン接種緊急促進事業の実施について [厚生労働省 Website]. 掲載日不詳. 参照:
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou28/oldindex.html>. 2014-3-1 閲覧.

結果1. BCG単独接種以外: 予防接種後有害事象(回答数 1267)

| 項目 | 回答数(「はい」) | 割合[%] | 95%信頼区間[%] |
|-------------|-----------|-------|------------|
| 発熱(37.5℃以上) | 168 | 13.3 | 8.1~18.4 |
| 接種部位の異常 | 198 | 15.6 | 10.6~20.7 |
| 発赤 | 178 | 14.0 | 8.9~19.2 |
| 化膿 | 5 | 0.4 | -5.1~5.9 |
| 硬結 | 91 | 7.2 | 1.9~12.5 |
| 水疱 | 2 | 0.2 | -5.3~5.7 |
| けいれん | 1 | 0.1 | -5.4~5.6 |
| 嘔吐 | 23 | 1.8 | -3.6~7.3 |
| 下痢 | 53 | 4.2 | -1.2~9.6 |
| 咳嗽・鼻汁 | 203 | 16.0 | 11.0~21.1 |
| じんましん | 9 | 0.7 | -4.8~6.2 |
| じんましん以外の発疹 | 46 | 3.6 | -1.8~9.0 |
| リンパ節腫脹 | 6 | 0.5 | -5.0~6.0 |
| 関節痛 | 1 | 0.1 | -5.4~5.6 |
| その他 | 50 | 3.9 | -1.5~9.3 |
| 感冒様症状 | (29) | | |
| 皮膚症状 | (9) | | |
| 感染症 | (6) | | |
| 胃腸症状 | (4) | | |
| 川崎病 | (1) | | |
| その他 | (1) | | |