

結果2. 小児用肺炎球菌ワクチンの接種に伴う発熱(37.5°C以上)

接種の組合せ	追加の接種	接種者数	回答数(「はい」)	割合[%]	95%信頼区間[%]	小児用肺炎球菌ワクチン 治験時のデータ ³⁾				
						接種者数	発熱*あり	割合[%]	95%信頼区間[%]	
肺炎球菌①+Hib①	+0	29	2	6.9	-6.4~19.8	肺炎球菌①	181	45	24.9	12.2~37.5
	+1	132	7	5.3						
	+2	46	5	10.9						
	+3	2	0	0.0						
	合計	209	14	6.7						
肺炎球菌②+Hib②	+0	3	0	0.0	-6.3~20.8	肺炎球菌②	177	33	18.6	5.4~31.9
	+1	20	0	0.0						
	+2	133	9	6.8						
	+3	36	4	11.1						
	+4	1	1	100.0						
合計	193	14	7.3							
肺炎球菌③+Hib③	+0				17.6~40.6	肺炎球菌③	174	43	24.7	11.8~37.6
	+1	175	49	28.0						
	+2	27	11	40.7						
	+3	4	0	0.0						
	合計	206	60	29.1						
肺炎球菌④+MR I 期	+0	41	7	17.1	0.8~38.7	肺炎球菌④	169	38	22.5	9.2~35.8
	+1	8	0	0.0						
	+2	35	9	25.7						
	+3	2	1	50.0						
	合計	86	17	19.8						
肺炎球菌④	+0	3	2	66.7	-34.0~91.2					
	+1	1	0	0.0						
	+2	2	0	0.0						
	+3	1	0	0.0						
	合計	7	2	28.6						

*接種当日を含む接種後14日間において発現したもの

結果3. 小児用肺炎球菌ワクチンの接種に伴う局所反応

接種の組合せ	追加の接種	接種者数	回答数(「はい」)	割合[%]	95%信頼区間[%]	小児用肺炎球菌ワクチン 治験時のデータ ³⁾							
						接種者数	紅斑*あり	割合[%]	95%信頼区間[%]	硬結・腫脹*あり	割合[%]	95%信頼区間[%]	
肺炎球菌①+Hib①	+0	29	2	6.9	4.4~29.1	肺炎球菌①	181	146	80.7	74.3~87.1	130	71.8	64.1~79.6
	+1	132	26	19.7									
	+2	46	7	15.2									
	+3	2	0	0.0									
	合計	209	35	16.7									
肺炎球菌②+Hib②	+0	3	0	0.0	-0.2~26.1	肺炎球菌②	177	141	79.7	73.0~86.3	131	74.0	66.5~81.5
	+1	20	3	15.0									
	+2	133	16	12.0									
	+3	36	6	16.7									
	+4	1	0	0.0									
合計	193	25	13.0										
肺炎球菌③+Hib③	+0	0	0	-	12.9~36.6	肺炎球菌③	174	131	75.3	67.9~82.7	119	68.4	60.0~76.7
	+1	175	42	24.0									
	+2	27	8	29.6									
	+3	4	1	25.0									
	合計	206	51	24.8									
肺炎球菌④+MR I 期	+0	41	9	22.0	11.3~46.9	肺炎球菌④	169	120	71.0	62.9~79.1	109	64.5	55.5~73.5
	+1	8	2	25.0									
	+2	35	13	37.1									
	+3	2	1	50.0									
	合計	86	25	29.1									
肺炎球菌④	+0	3	1	33.3									
	+1	1	0	0.0									
	+2	2	1	50.0									
	+3	1	1	100.0									
	合計	7	3	42.9									

**接種当日を含む接種後4日間において発現したもの

※本研究の「局所反応」は、発赤を伴う腫脹、化膿、硬結、水疱を含む。

結果4. BCG接種後有害事象

項目	本研究の結果(回答数 97)			厚生労働省による調査の結果(回答数 4003) ⁴⁾		
	回答数(「はい」)	割合[%]	95%信頼区間[%]	回答数(「はい」)	割合[%]	95%信頼区間[%]
腋窩リンパ節腫脹	1	1.0	-18.8~20.8	18	0.4	-2.6~3.5
局所の湿潤	1	1.0	-18.8~20.8	8	0.2	-2.9~3.3
その他	11	11.3	-7.4~30.1	-	-	-
感冒様症状	(8)					
胃腸症状	(2)					
川崎病	(1)					

資料 1

「小児の予防接種後健康状況調査」

※ この欄は記録用として病院であらかじめ準備しますので、記入していただくことなく結構です。

調査対象者のデータ：

接種日 : () 月 () 日

接種時年齢 : () 歳 () ヶ月

性別 : (男・女)

接種したワクチン：

肺炎球菌 (/) 回目

ヒブ (/) 回目

ロタ () 回目

B 型肝炎 () 回目

BCG

4 種混合 (/) 回目

MR I 期

水痘 () 回目

ムンプス () 回目

インフルエンザ () 回目

不活化ポリオ単独 (/) 回目

3 種混合 () 回目

その他 []

備考：

資料 2

「小児の予防接種後健康状況調査」

JA 静岡厚生連 静岡厚生病院 小児科

1. 37.5℃以上の発熱がありましたか【はい・いいえ】
それはいつからですか：()月()日
最も高かった体温は何度でしたか：(.)℃
2. 注射した部位には異常がありましたか【はい・いいえ】
それはいつからですか：()月()日
程度は 赤くはれましたか：(はい・いいえ) はれたのは：(右・左・両方)
赤くはれた大きさは：右()cm 左()cm
化膿しましたか：右(はい・いいえ) 左(はい・いいえ)
硬くなりましたか：右(はい・いいえ) 左(はい・いいえ)
水ぶくれができましたか：右(はい・いいえ) 左(はい・いいえ)
3. ひきつけがおこりましたか【はい・いいえ】
それはいつからですか：()月()日
どの位の時間でしたか：()分
そのとき熱はありましたか：(はい・いいえ)
最も高かった体温は何度でしたか：(.)℃
4. 嘔吐はありましたか【はい・いいえ】
それはいつからですか：()月()日
5. 下痢はありましたか【はい・いいえ】
それはいつからですか：()月()日
6. せき・鼻みずなどの症状はありましたか【はい・いいえ】
それはいつからですか：()月()日
7. じんましんができましたか【はい・いいえ】
それはいつからですか：()月()日
8. じんましん以外の赤いぼつぼつができましたか【はい・いいえ】
それはいつからですか：()月()日
9. リンパ節(ぐりぐり)がはれましたか【はい・いいえ】
それはいつからですか：()月()日
どこがはれましたか：(耳の後ろ・首・その他)
10. 関節(ふしぶし)を痛がりましたか【はい・いいえ】
それはいつからですか：()月()日
どこを痛がりましたか：(ひじ・ひざ・その他)
11. その他身体の具合が悪くなったことがありましたら記入して下さい。

症状があったのは：()月()日～()月()日
症状：[]

12. 上記の症状で医師に受診しましたか【はい・いいえ】

そのとき入院しましたか：(はい・いいえ)

ご協力ありがとうございました。

資料 3

〒420-8623

静岡市葵区北番町 23

静岡厚生病院 小児科 田中 行

病院記入欄

() 月 () 日 () 歳 () ヶ月 (男 ・ 女)

肺炎球菌 (/) 回目

ヒブ (/) 回目

ロタ () 回目

B 型肝炎 () 回目

■ BCG

4 種混合 (/) 回目

ポリオ単独 (/) 回目

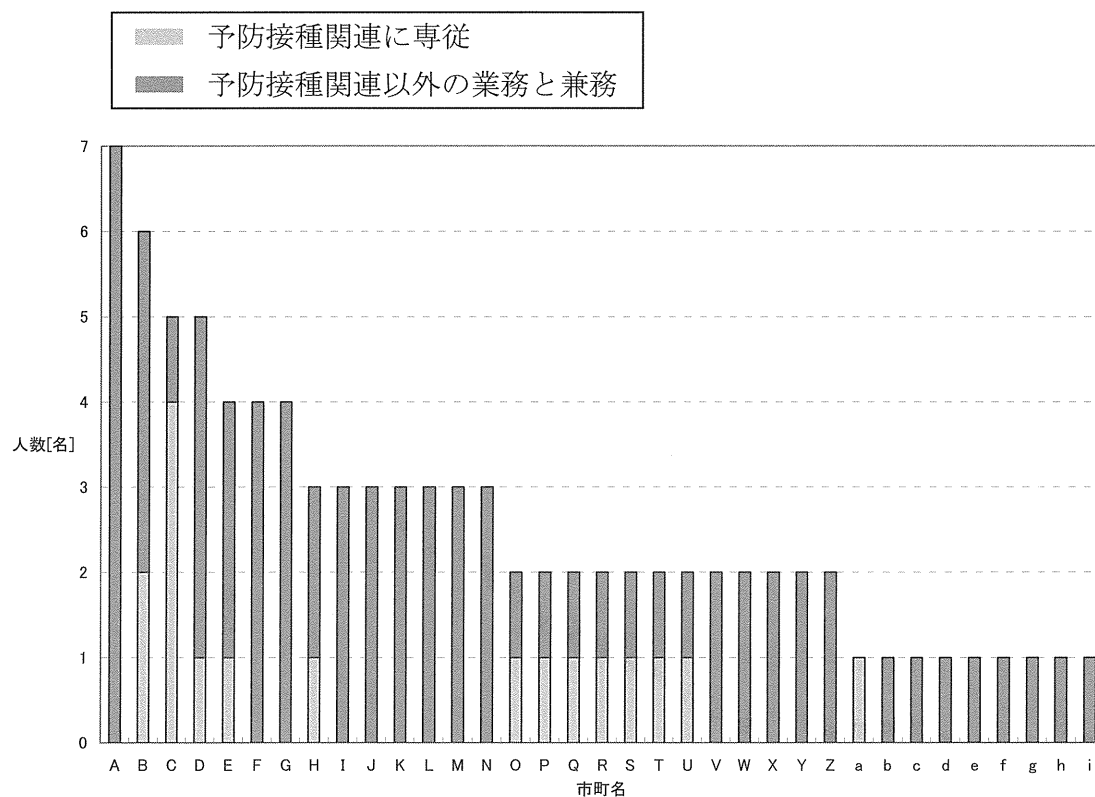
3 種混合 () 回目

その他 []

備考：

資料4 アンケート調査の結果

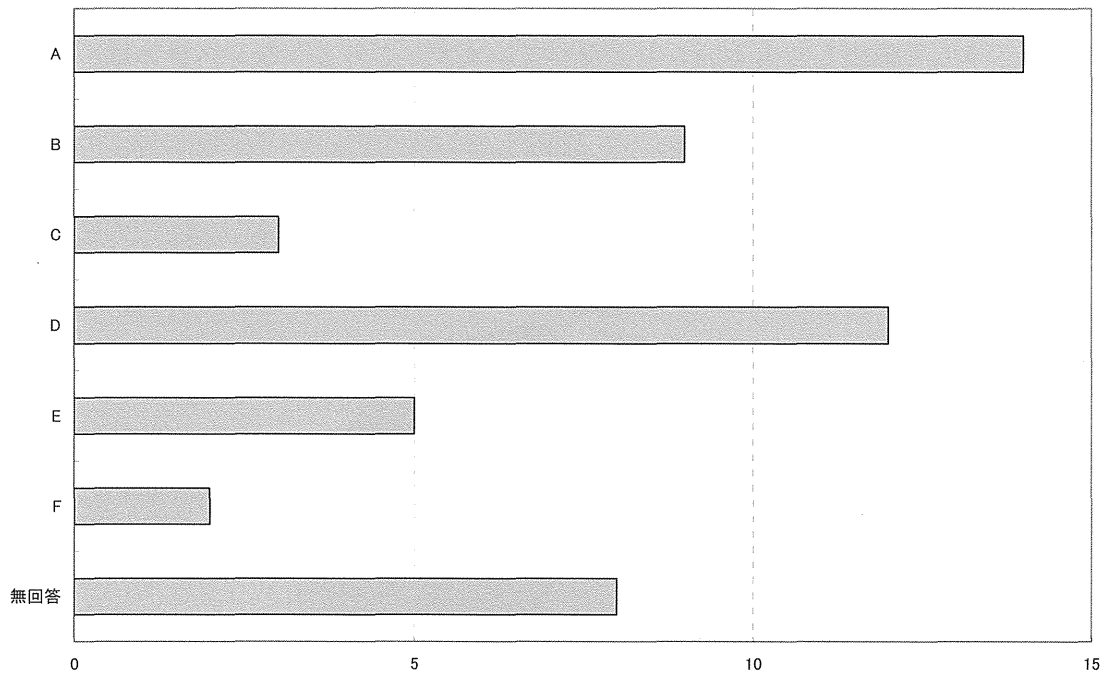
(1) 予防接種による健康被害の発生に関連した事項（副反応報告や健康被害救済等に関わる業務）は、貴市町では現在何名の方が直接的に担当していますか？



【予防接種後副反応報告について】

(2) 予防接種後に生じた副反応は、基準に従って医師が報告する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）。

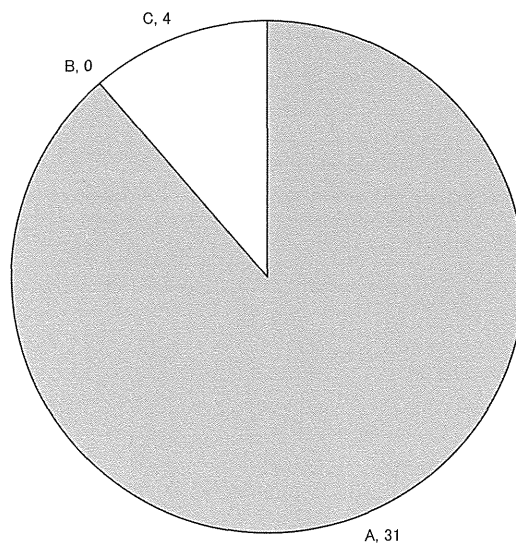
- A. 制度に関して医師の認識が薄い／医師に知られていない。
- B. 報告されるべき副反応がしっかりと報告されていない。
- C. 医師からの報告書の記載が読みにくい／読めない。
- D. 報告の制度自体が煩雑である／わかりにくい。
- E. 報告内容の集計結果のフィードバックに迅速性がない。
- F. 報告の制度の運用に現状のマンパワーが追いつかない。



(3) 多屋班では、円滑な報告システムを構築し、より充実した予防接種の体制作りに寄与することを目的に活動をしています。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。

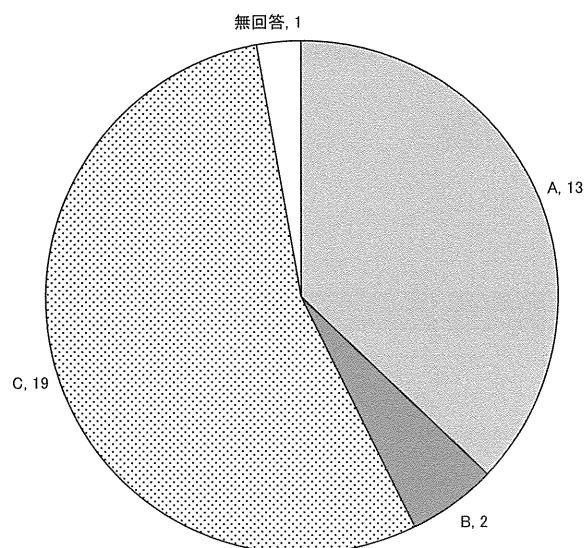
①この電子化された報告書システムのことをご存知ですか？（一つを選択）

A. 知らない B. 知っている C. 聞いたことはある



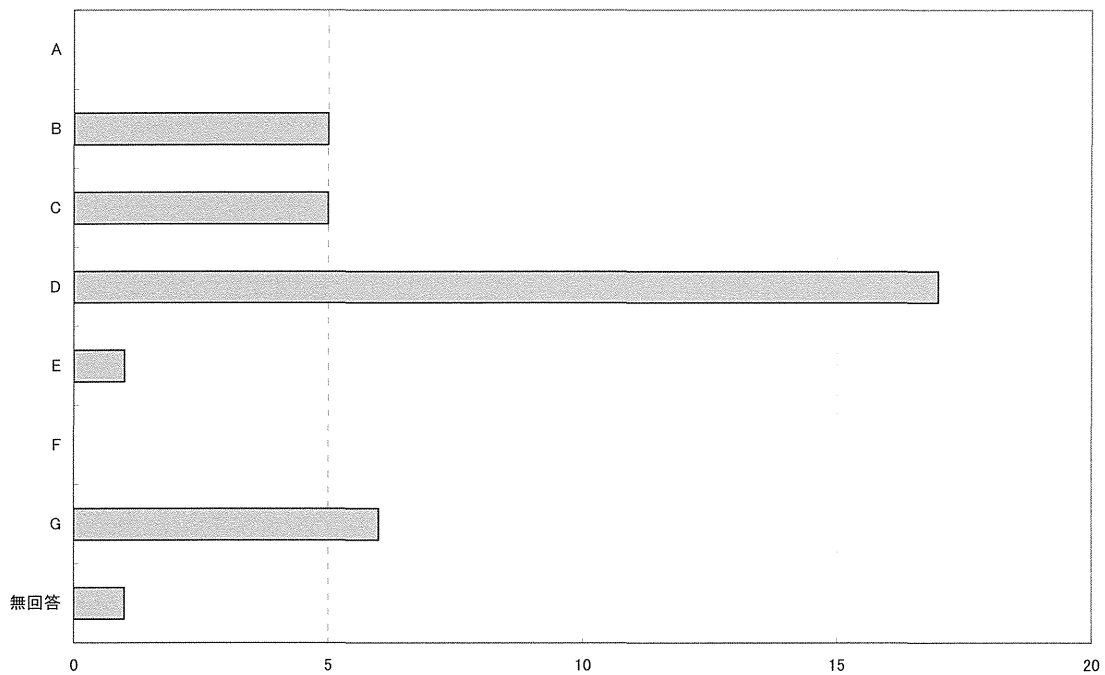
②副反応の報告は、この CD ファイルを使用して記載した報告書をプリントアウトして提出してもよいことになっています。このようなシステムは、医師からの報告数増加や貴担当部署における業務効率の向上のために有用と考えられますか？（一つを選択）

- A. 考えられる B. 考えられない C. わからない



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）

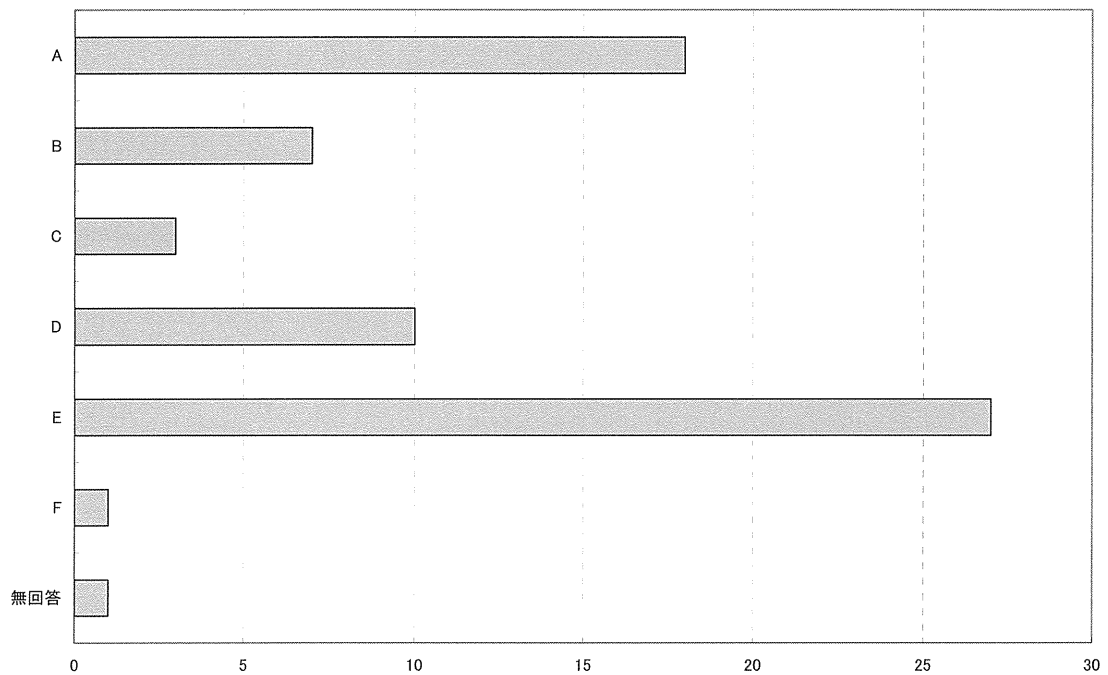
- A. すでに活用している B. 積極的に協力する C. 協力してもよい
D. システムの内容次第 E. 協力は難しい F. 協力できない G. わからない



【予防接種後健康被害救済について】

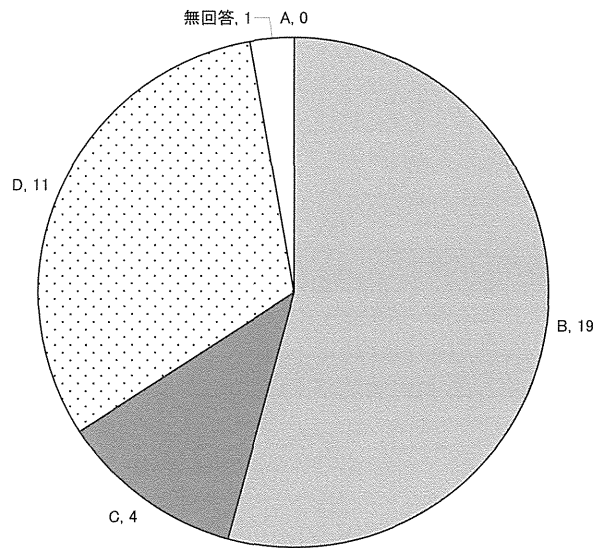
(4) 予防接種後に生じた健康被害救済に関しては、患者側の申告を基点に動き出す制度になっています。貴市町の担当部署として、現状で問題と感じられるものを選択してください（複数回答可）。

- 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。



(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、定期的を開催している：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

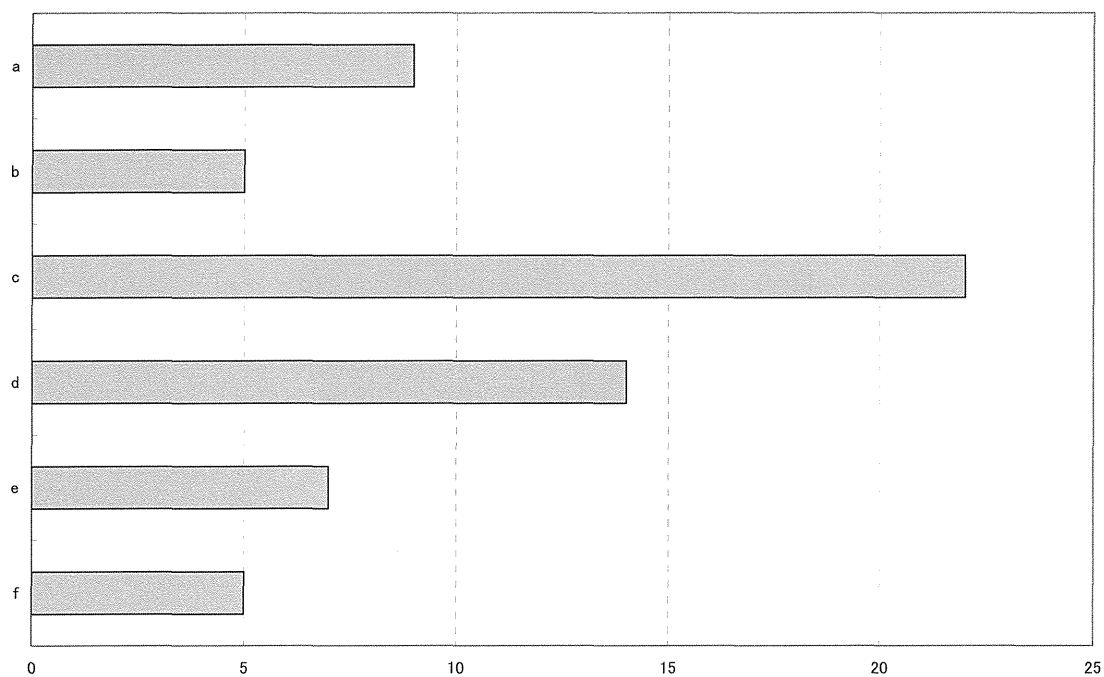
b. 接種量の誤り

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

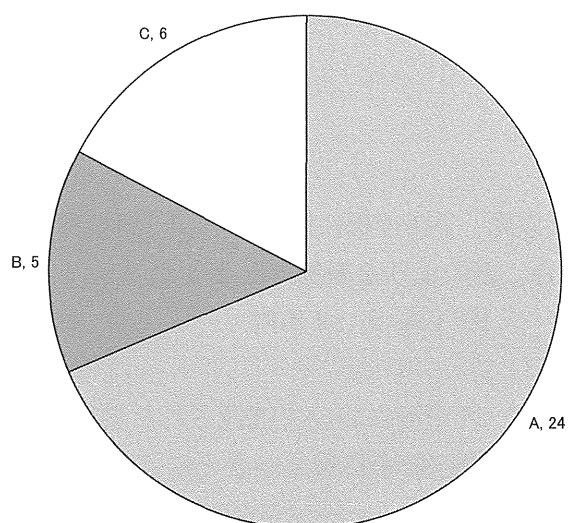
f. 有効期限切れのワクチンの接種



※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



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	主任研究官
研究協力者	堀内 善信	国立感染症研究所	検定検査品質保証室	
研究協力者	内藤誠之郎	国立感染症研究所	検定検査品質保証室	
研究協力者	藤田賢太郎	国立感染症研究所	検定検査品質保証室	
研究協力者	山本 明彦	国立感染症研究所	細菌第二部	
研究協力者	片岡 紀代	国立感染症研究所	感染病理部	

研究要旨

1. 精製百日せきワクチンをベースとした混合ワクチンに関する検討を行った。まず、海外で製造され国際的に広く使用されているワクチンのエンドトキシン測定が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、新規に導入されるワクチンにエンドトキシン試験を適用する際には、試験に対する阻害がないか十分な注意を払う必要があることが明らかになった。また、百日咳毒素の Binding 活性がマウスモデルに見られる追加接種時の局所反応原性及び百日咳毒素活性の減毒に影響する主要な因子の1つであることが示唆された。
2. わが国では、副反応報告制度がワクチンの安全対策に、ワクチン等の生物学的製剤に対する検定制度がワクチン等の品質確保に重要な役割を果たしてきた。予防接種後副反応とワクチン品質との関連性については、十分な分析がされておらず多くの場合不明であることから、副反応報告及び国家検定から得られる情報について関係する機関が必要な情報を共有し、協力・連携するため体制の充実が望まれる。また、ワクチン接種後の副反応（有害事象を含む）の集積あるいは頻度等を早期に把握し、迅速な対応につなげるためには、被接種者又はその保護者等が簡便にウェブサイト等から報告できるシステムが有用と考えられた。

A. 研究目的

1. 近年、海外製造のワクチンが国内に導入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沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合（DTaP）ワクチン及び DTaP ワクチンに不活化ポリオワクチン（IPV）が混合された DTaP-IPV ワクチン中のエンドトキシン測定がエンドトキシン試験（LAL試験）により適切に行えるか検討した。

初回接種時の精製百日せきワクチンのヒスタミン増感（HS）活性がマウスモデルにおいて追加接種時の局所反応と相関する結果が得られている。そこで、マウスヒスタミン増感試験の代替法として開発してきた *in vitro* 試験法によって測定される百日咳毒素（PT）の A プロトマーの ADP リボシル化活性及び B オリゴマーのレクチン様 Binding 活性と局所反応誘導活性との関連性について検討した。

2. 我が国におけるワクチンに対する安全性情報を収集する制度には、予防接種後副反応報告及び予防接種後健康状況調査（健康状況調査）、

薬事法に基づく製造販売業者あるいは医療機関等からの副作用等報告がある。一方でワクチン等の生物学的製剤は、保健衛生上特別の注意を要する医薬品として、薬事法に基づき検定機関である国立感染症研究所（感染研）において国家検定が実施されている。WHO が 2010 年に作成した「Guidelines for Independent Lot Release of Vaccines by Regulatory Authorities」では、ロットリリース実施機関、GMP 調査及び市販後調査を担当する組織間の連携及び情報交換の重要性が指摘されている。我が国では、平成 24 年 10 月からワクチンに対してロット毎の製品の製造及び試験の記録等を要約した書類（SLP）を審査する制度が国家検定に導入され、検定機関である感染研は、ロット毎の製造及び品質に関わる多くの情報を得ることになった。そこで、ワクチンの安全対策の向上を目的として、副反応報告により得られる情報と国家検定で得られるワクチンの品質情報の連携及び活用の必要性について検討した。

B. 研究方法

1. LAL 試験：生物学的製剤基準（生物基）のエンドトキシン試験法に従い実施した。エンドトキシン量は、日本薬局方エンドトキシン標準品又は百日咳 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）に対する相対活性として算出した。

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、BP-LPS を参照エンドトキシンとして測定に用いた。発熱活性は、最高体温から注射前体温を差し引いた体温上昇として求めた。

In vitro エンドトキシン試験：生理食塩水 0.75 mL を分注した遠心用チューブに、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、ヘパリン存在下で採取したウサギ末梢血 0.15 mL を加えて軽く振とうし、37°C で 8 時間インキュベートした。上清中のプロスタグランジン E₂ 量を測定した。エンドトキシン活性は、エンドトキシン標準液に対する相対活性として算出した。

In vitro PT 試験法：ADP リボシル化活性は、PT により ADP リボシル化された基質（蛍光標識ペプチド）を HPLC により測定した。Binding 活性は、糖タンパク（Fetuin）をコーティングしたプレートを用いた ELISA により測定した。ADP リボシル化活性及び Binding 活性は、PT 参照品に対する相対活性として算出した。

HS 活性測定：生物基のマウスヒスタミン増感試験に従って実施した。HS 活性は参照百日せきワクチン（毒性試験用）に対する相対活性として算出した。

マウス足跡腫脹反応測定：マウス大腿筋に DTaP ワクチンを 1 ヶ月間隔で 2 回免疫し、2 週間後に沈降ジフテリアトキソイドをマウス足跡に攻撃、同様に対照足に生理食塩液を接種した。攻撃足と対照足の肥厚の差を局所反応誘導活性として算出した。

2. 検定機関である感染研が副反応報告の調査にどのように協力・連携できるのか、国家検定で得られるワクチンの品質情報は副反応の調査・分析に有用であるか検討した。また、ワクチン接種後副反応の集積あるいは頻度等の情報をより広く収集するための方策を検討した。（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

1. 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、添加エンドトキシンの LAL 活性に強い阻害作用を示すワクチンが存在した。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エンドトキシン（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ところ、エンドトキシン添加後 1 時間で約 50% の活性に減少し、3 日後にはほとんど LAL 活性が消失していた。また、エンドトキシンを添加した当該ワクチンは、発熱試験及び in vitro エンドトキシン試験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を示した。当該ワクチンに BP-LPS を添加し、4°C で 1 週間保存後に遠心し、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% の活性であった。同様の処理を行った沈渣について in vitro エンドトキシン試験を実施したところ、添加エンドトキシンの活性の回復は部分的であったが、発熱試験では、添加したエンドトキシンの発熱活性とほぼ同等の活性を示した。

DTaP ワクチン中の in vivo PT 活性として測定される HS 活性及びマウスモデルにみられる局所反応原性と in vitro 活性として測定される PT の ADP リボシル化活性及び Binding 活性の関連性を検討した。HS 活性及び局所反応誘導活性は、1990 年以前に製造されたロットで高い値を示す傾向が認められ、1990 年以後に製造されたロットは全て低い活性であり、その傾向は局所反応誘導活性において顕著であった。A プロトマーの ADP リボシル化活性については、1990 年以前に製造されたロットと 1990 年以後に製造されたロットの間に活性の差は見られず、ADP リボシル化活性と HS 活性及び局所反応原性の間にも関連性が認められなかった。一方、B オリゴマーの Binding 活性は、1990 年以後に製造されたロットはすべて低い活性を示したのに対し、1990 年以前に製造されたロットでは、高い活性を示す検体が多く、Binding 活性が高いロットでは、HS 活性及び局所反応誘導活性も高い傾向が見られた。

2. 現在、我が国で実施されている健康状況調査では、通常の副反応（発熱・発赤、発疹、腫

脹等)及びきわめて稀におこるとされている異常な副反応(脳炎、脳症等)、発症頻度等の調査に加えて、これまで予防接種による副反応と考えられていない接種後の症状についても調査項目とされ、定期接種に位置づけられる各ワクチンについてあらかじめ都道府県毎に報告医を決めて各ワクチン接種後の健康状況が前方視野的に調査される。これに対し、予防接種後副反応報告は、医師等がワクチン毎に定められた報告基準に該当する副反応を予防接種後に診断した場合(予防接種との因果関係の有無は問わない)に報告する後方視的調査である(※保護者等も保護者用の様式により報告可能)。平成25年4月1日に施行された改正予防接種法では、医師に対して本報告が義務づけられると同時に、報告は薬事法上の副作用等報告として取り扱われ、任意接種ワクチンを含むすべてのワクチンの副反応は共通の様式を用いて厚生労働省に直接FAXで報告することに一元化された。報告された情報の整理・調査は独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)が行うことになった。また、感染研は報告された情報の提供を受けることになり、厚生労働省の依頼に基づき報告に関する調査を行うことになった。今後は、検定機関としてワクチン等の検定を行っている感染研を含め関係する機関が必要な情報を共有し協力・連携することで、効率的かつ適切な予防接種後副反応の調査・分析が行われることが期待できる。

予防接種後副反応の集積等を早期に検出するためには、医療機関による報告と同時に、一般から寄せられる情報も重要である。米国には予防接種後副反応に対する受身的サーベイランスシステム(VAERS)があり、ワクチン接種後のすべての副反応に関して、医師、患者、親、介護者、その他誰もが、郵送、FAX、ウェブサイトから報告することができる。VAERSのデータベースに登録された情報(個人情報等を除く)は、週毎に集計され、ウェブ上に公表することで、副反応報告の調査・分析に活用されており、我が国の副反応報告制度の充実に向け参考にすることができる。国内では、平成24年3月からPMDAによりウェブサイトから報告が可能な「患者又はその家族からの副作用報告システム」が試行されており、保護者等からの副反応報告を促進する上で「患者副作用報告システム」の活用は有用かつ合理的と考えられた。

D. 考察

1. 本研究で検討した海外製のワクチンにLAL

活性に対する強い阻害作用を示すワクチンがあった。また、当該ワクチン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活性の回収は部分的であり、LAL試験によって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った。In vitro エンドトキシン試験も、LAL試験と同様の結果であった。一方、発熱試験では、エンドトキシンを添加したワクチンを遠心後リン酸バッファーで前処理することにより、エンドトキシンを検出できる可能性が示された。しかし、本研究では、エンドトキシン活性を阻害する因子を特定することはできなかった。

DTaP ワクチン中の *in vivo* PT 活性として測定される HS 活性及び局所反応誘導活性の結果から、1990 年以後に製造されたロットでは、長期保存後も全て基準を満たす HS 活性(0.4 HSU/mL 未満)であり、HS 活性の復帰は認められなかった。局所反応誘導活性においても、1990 年以後に製造されたロットでは、1990 年以前に製造されたロットと比較して、有意に低い活性であった。以上のことから、保存期間中の PT 活性の毒性復帰を制御するため 1991 年に導入された加温検体のマウスヒスタミン増感試験及び基準値の引き下げ(生物基)により、PT の減毒が強化され、保存期間中の HS 活性等の毒性復帰が制御される同時に、追加接種時の局所反応の発生低下に寄与している可能性が示された。また、PT の ADP リボシル化活性及び Binding 活性を解析した結果、ADP リボシル化活性では、1990 年以前に製造されたロットと 1990 年以後に製造されたロットの間に活性の差は見られず、基準改正に伴う PT の減毒強化による A プロトマーへの影響は限定的であったことが推測された。一方、Binding 活性は、HS 活性及び局所反応誘導活性と一致して、1990 年以後に製造されたロットは低い活性を示したのに対し、1990 年以前に製造されたロットは高い Binding 活性を示す傾向となり、B オリゴマーは減毒強化による影響を受けやすく、また PT が *in vivo* 活性を示すためには、B オリゴマーの Binding 活性が重要であることが示唆された。しかしながら、1990 年以前に製造されたロットにおいて、比較的低い Binding 活性を示したロットでも強い HS 活性や局所反応誘導活性を示すロットが存在することから、B オリゴマー以外に、これら *in vivo* 活性に影響する因子が存在することが考えられた。

2. ワクチンは生物に由来するものを原料又は材料として製造される医薬品であり、本質的に

製造における変動が避けにくく、製造販売承認事項を遵守して製造され、国家検定、流通過程、接種において全く過誤がなく予防接種が行われた場合であっても、副反応を完全に避けることができない。ワクチンが信頼されて接種率が高くなると患者数は減少するが、患者数が減少し副反応の問題が大きくなると接種率の低下を招くという状況がある。すなわち、ワクチン導入時の臨床評価において許容された副反応が、将来にわたって許容されることを意味しないのが実情である。また、新医薬品の製造販売承認に先立って実施される臨床試験に組み入れられる被験者数には限度があるため、承認前の段階で稀な副反応を検出することは困難であり、市販後に初めて稀で重篤な副反応が検出されて問題となることがあり、市販後に得られる副反応情報の収集はワクチンの安全性評価に極めて重要であるとの認識が必要である。したがって、想定されていなかった副反応等を早期に把握するためには、ワクチン接種後に観察された副反応（有害事象を含む）を保護者等からも広く収集することが有効と考えられる。現在 PMDA により試行されているウェブサイトから報告が可能な患者副作用報告システムの報告項目は、治療用医薬品を想定した内容となっているため、ワクチン接種後の報告については予防接種後副反応報告（保護者用）に準じた報告項目として、ウェブサイトからも効果的に副反応の情報を収集できるシステムに改善していくことが有用と考えられた。

ワクチンの品質保証は、臨床評価で安全性、有効性を確認したロットに基づき定めた製造販売承認事項への適合性をロット毎に確認していくことが基本になるが、国民が将来にわたり安心して予防接種を受けるためには、市販後に得られる副反応報告等に基づき、必要に応じた製造法あるいは品質管理法等の向上を図り、より品質の高いワクチンを提供するための努力を継続する必要がある。国家検定では、安全で有効な製剤の供給にとくに重要と考えられる試験項目を検定機関である感染研が実施し、当該ロットが検定基準に適合していることを確認してきたが、平成 24 年 10 月から国家検定に SLP 審査が導入され、提出された当該ロットの製造及び試験記録が製造販売承認事項に適合していること、規格及び管理基準等に係る記載内容がそれまでに観察されていたトレンドから大きく外れていないこと、記載内容が製造管理及び品質管理として不適切でないことを確認することになった。SLP 審査の導入により、

感染研は承認事項の一部変更等の情報やワクチンのロット毎の品質に関わる多くの情報を得ることになり、承認事項の一部変更あるいは品質パラメータ等のトレンドに変化が見られた場合に副反応の発生に変化がないか注視していくことが、ワクチンの品質や品質管理法等の妥当性を検証する上で重要と考えられる。

E. 結論

1. LAL 試験は、感度、精度及び再現性に優れた試験法であり、ワクチンを含む生物学的製剤等のエンドトキシン検出に用いられている。しかし本試験に対して阻害作用のある製剤が存在するため、新規ワクチン等に適用する際には、その適格性を十分検討する必要がある。

PT に対する不活化が強化された時期の前後に製造された DTaP ワクチンを用いて PT の ADP リボシル化活性及び Binding 活性と局所反応誘導活性及び HS 活性との関連性を検討した結果、ADP リボシル化活性を除く各活性は減毒の強化と一致して低い活性を示し、長期保存による活性の復帰もほとんど見られなかった。また、B オリゴマーの Binding 活性が PT 活性の減毒や追加接種時の局所反応の発生に関係する重要な因子であることが示唆された。しかし、比較的低い Binding 活性を示したロットでも強い局所反応誘導活性や HS 活性を示す場合があり、B オリゴマー以外にも、これらの *in vivo* 活性に影響する因子が存在する可能性が考えられた。

2. 我が国の副反応報告制度、検定制度は、ワクチンの安全対策、品質確保に重要な役割を果たしてきた。しかし、予防接種後副反応とワクチン品質との関連性は、多くの場合不明である。感染研は、感染症及びワクチンの品質管理に関する科学的な知見に基づく専門的な立場から、関係する機関と連携し、副反応等の分析・評価に協力していくことが、我が国の予防接種の安全性を確保していく上で重要である。また、副反応の集積等を早期に検出するには、保護者等がウェブサイト等から簡便に報告できるシステムが有用と考えられた。

F. 謝辞

本研究にご協力いただいた英国 National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC) に深謝します。

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, 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
3. 内藤誠之郎、落合雅樹、藤田賢太郎、花田賢太郎：ワクチンの国家検定への SLP 審査制度の導入、日本ワクチン学会ニューズレター, 22, 4-5, 2012
4. 落合雅樹、浅野貴春、藪崎克己、廣野泰亮：光散乱法を用いたアンチトロンビンⅢ製剤のエンドトキシン測定, エンドトキシン・自然免疫研究 15、医学図書出版, 27-30, 2012
5. 藤田賢太郎、内藤誠之郎、落合雅樹、近田俊文、ワクチンの国家検定への SLP 審査の導入（現状と課題）、ワクチンにおける SLP 審査とグローバル化をふまえた最新規制動向・対応、サイエンス&テクノロジー, 1-22, 2013
6. 岡本貴世子、森嘉生、落合雅樹、庵原俊昭、大槻紀之、海野幸子、竹田誠、駒瀬勝啓、抗風疹 IgG 国内標準血清の作製、および ELISA 法による IgG 抗体価（国際単位）と HI 抗体価の相関性の解析、臨床化学, 42, 146-150, 2013

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、藪崎克己、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
3. 1. Ochiai M, Kataoka M, Yamamoto A, Horiuchi Y. Highly sensitive Histamine sensitization test using dermal temperature and limitation of CHO-cell assay in predicting in vivo activity of

aldehyde-treated pertussis toxin. International Workshop on Alternatives to the Murine Histamine Sensitization Test (HIST) for Acellular Pertussis Vaccines, Bethesda, United States, 2012年11月

H. 知的財産権の出願・登録状況 該当なし