

総説

予防接種の現状とリスクマネジメント (1) 予防接種法改正の要点と副反応報告の実際

長崎 透, 黒石 奈保, 村上 恭子*

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス
Vol. 46, No. 1 別刷 (2015年)
一般財団法人 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団

予防接種の現状とリスクマネジメント (1) 予防接種法改正の要点と副反応報告の実際

長崎 透, 黒石 奈保, 村上 恭子*

Current Topics and Risk Management of Vaccinations

(1) The Main Points of the Revised National Immunization Act, and
Actual Operations for AE Case Report

Toru NAGASAKI, Naho KUROISHI and Kyoko MURAKAMI*

1. はじめに

ワクチンは、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律(旧薬事法、以下医薬品医療機器等法)で定められた医薬品(医薬品医療機器等法第二条1項)である。同時に、予防接種法に定められている「予防接種」に用いるものである。そのため、ワクチン(本稿では予防ワクチンを指す)の市販後安全対策には、通常の医薬品とは異なる点が多い。医薬品としての規制は、他項で述べられている医薬品医療機器等法上の規制と同一であるが、予防接種法はワクチン特有の規制であり、市販後安全対策においても深くかかわってくる。特に定期接種は、長期的公衆衛生や医療経済を勘案して施策として実施されるものであり、国策的要素が濃い。そのため、予防接種法の理解が医薬品医療機器等法の理解と同様に必要となってくる。

予防接種法自体は1948年に制定されたものであり、いままでも何度か改正が実施されてきた。多くは衛生環境変化により発生動向が変化したことを受けての規定疾病の削除や追加であった。また、並行するように、1948年では罰則付きの義務接種であったものが、1976年には罰則なしの義務接種、1994年には義務規定から努力義務規定とな

り、個人の意思を尊重する方向性で変化してきている。最近の2013年4月1日の予防接種法改正は、対象疾患の追加だけでなく、副反応報告制度の法制化や予防接種基本計画の策定なども加わった。

本稿では、今回の改正ポイントを中心に予防接種法を紹介し、その後、ワクチンの市販後安全対策に予防接種法がどのように関係してくるのか等について詳述したい。なお、一般的な医薬品では、因果関係のある有害事象を「副作用」と称するが、ワクチンにおいては「副反応」と称している。内容的には同一のものと考えていただいて構わない。

2. 改正予防接種法

2013年4月1日より改正予防接種法が施行された。今回の改正では大きく4つの点について幅広い見直しが行われている。予防接種の総合的推進を図るための計画(予防接種基本計画)の策定(予防接種法第3条)、定期接種の対象疾患の追加(予防接種法第2条)、副反応報告制度の法定化(予防接種法第12条)、そして評価検討組織の付議(予防接種法第24条)である。

* MSD 株式会社グローバル研究開発本部ファーマコビジランス&リスクマネジメント領域 東京都千代田区九段北1-13-12北の丸スクエア(〒102-8667)

MSD (Merck & Co., Inc.) Kitanomaru Square 1-13-12, Kudan-Kita, Chiyoda-Ku, Tokyo 102-8667, Japan

2.1 予防接種基本計画に関する規定（予防接種法第3条）

予防接種の総合的推進を図るための中長期的計画として、研究開発やワクチン供給確保に関する施策推進等を含めた「予防接種基本計画」が策定されることになった。この基本計画は少なくとも5年に一度の見直しをすることが規定されている。更に、対象疾病の中で、定期接種の接種率や、対象疾病の流行状況等を考慮した結果、予防接種を更に推進をすべきと判断された疾患については、この「予防接種基本計画」と一貫性を保ちつつ必要に応じて「個別予防接種推進指針」も策定されることとなっている。

また、予防接種基本計画では、予防接種の有効性及び安全性の向上に関する施策を定める、とされている。これらの事項は、医薬品リスク管理計画書への影響も生じるため、市販後の安全性監視において注意深くフォローすべき事項であろう。

2.2 定期接種対象疾病の見直し（予防接種法第2条）

定期接種の分類についても今回見直された。1類、2類として分類されていた疾病は、A類、B類として再度定義された。従来の分類では1類は集団予防、2類は個人予防、というコンセプトのもとに分類されており、A類は旧1類、B類は旧2類に相当するものとされている。ただし、今回の改正時にその考えを基本的に踏襲しつつも、A類は集団予防に加え「重篤な疾患」という概念が追加された。A類に分類される疾病に対するワクチンは、本人に接種努力義務があり、かつ接種が勧奨される。一方B類は、本人の接種努力義務及び接種勧奨はない。なお、海外における定期接種ワクチンの未接種は、就学等の制限につながる場合があるが、日本においては、「努力義務」のあるA類ワクチンであっても、ワクチンを接種しなかったことにより就学などの制限は発生しない。海外の制度等と比較する場合、しばしば誤解を受ける点であるので、これらの点は是非留意していただきたい。

さて、今回の改正では、HPV感染症、小児肺炎球菌感

染症、インフルエンザ菌b型(Hib)感染症が、新たにA類疾病として組み入れられた。なお、A類疾病とは、ジフテリア、百日咳、ポリオ、破傷風、麻疹、風疹、日本脳炎、結核に、上記3疾患を加えた疾病が法律事項として現在定義されている(Table 1)。また上記疾病のほか、「人から人に伝染することによるその発生及びまん延を予防するため、又はかかった場合の病状の程度が重篤になり、若しくは重篤になるおそれがあることからその発生及びまん延を予防するため特に予防接種を行う必要があると認められる疾病として政令で定める疾病」も含むと定義されていることから、「政令」により追加できることとなっている。例えば、痘瘡については、現在定期接種は実施していないが、生物テロ等により蔓延の危険性が増大した場合には、臨時予防接種の実施が可能な疾患として、政令事項で設定されている。

なお、B類疾病としてはインフルエンザが法律事項として設定されており、A類同様に「政令事項」で追加設定が可能であるが、現在政令で設定されている疾病はない。

2.3 副反応報告制度の見直し（予防接種法第12条）

従来は、副反応報告は予防接種法上、医療機関の義務として規定されていなかった。しかし、今回の改正では、「病院若しくは診療所の開設者又は医師は、定期の予防接種等を受けた者が、当該定期の予防接種等を受けたことによるものと疑われる症状として厚生労働省令で定めるものを呈していることを知ったときは、その旨を厚生労働省令で定めるところにより厚生労働大臣に報告しなければならない。」と明記され、「医療機関から厚生労働大臣への報告」の義務が法律レベルで規定された。ここで報告が義務化されているのは、「定期の予防接種・臨時の予防接種」の対象となっているワクチンである。つまり、予防接種法上の「義務」の範囲は、「予防接種法でA類、B類に規定されている疾病に対するワクチン」のみであり、全てのワクチンが対象となっていない点には留意が必要である。

なお、本報告は医薬品医療機器等法第68条の10第2項に規定されている報告としても取り扱うこととされており、当該報告を行った医師は、別途、重ねて医薬品医療機器等法上規定されている報告を行う必要がないことが「定期の予防接種等による副反応の報告等の取扱いについて(健発0330第3号、薬食発033第1号)」に記載されている。なお、この副反応報告制度については、詳しく後述する。

2.4 評価検討組織への付議（予防接種法第24条）

厚生労働大臣が予防接種施策の立案するにあたり、専門的な知見を要する事項について(予防接種基本計画及び個別予防接種推進指針の検討、対象疾病の指定など)、厚生

Table 1 定期接種の対象疾病

A 類疾病(主に集団予防、重篤な疾患の予防に重点。本人に努力義務。接種勧奨有り。)
ジフテリア、百日せき、急性灰白髄炎(ポリオ)、麻疹(はしか)、風しん、日本脳炎、破傷風、結核、Hib感染症、小児の肺炎球菌感染症、ヒトパピローマウイルス感染症(子宮頸がん予防)、痘そう(天然痘)*、水痘
B 類疾病(主に個人予防に重点。努力義務無し。接種勧奨無し。)
インフルエンザ、高齢者の肺炎球菌感染症

*痘そうは政令事項。定期接種は現在実施していない。

ワクチン	ワクチンの種類 (②～④は、同時接種したものを記載)		ロット番号	製造販売業者名	接種回数
	①				① 第 期(回目)
	②				② 第 期(回目)
	③				③ 第 期(回目)
	④				④ 第 期(回目)
接種の状況	接種日	平成 年 月 日 午前・午後 時 分	出生体重	グラム (患者が乳幼児の場合に記載)	
	接種前の体温	度 分	家族歴		
	予診票での留意点(基礎疾患、アレルギー、最近1カ月以内のワクチン接種や肺炎、服薬中の薬、過去の副作用歴、発育状況等)				
	1 有				
	2 無				
症状の概要	症状	定期接種の場合で次頁の報告基準に該当する場合は、ワクチンごとに該当する症状に○をしてください。 報告基準にない症状の場合又は任意接種の場合(症状名:)			
	発生日時	平成 年 月 日 午前・午後 時 分			
	本剤との因果関係	1 関連あり	2 関連なし	3 評価不能	他要因(他の疾患等)の可能性の有無
		概要(症状・徴候・臨床経過・診断・検査等)			1 有 2 無
		○製造販売業者への情報提供 : 1 有 2 無			

Fig.1 予防接種後副反応報告書のワクチン名と症状の記入欄

科学審議会の意見を聞くことが明記された。厚生科学審議会とは、この法改正と同時に開催された厚生科学審議会例の改正により、あらたに厚生科学審議会の直下に設置された、予防接種・ワクチン分科会を指す。

2013年4月の法改正までは、厚生科学審議会感染症分科会の下に位置する予防接種部会が実質的にはその任を負っていたが、法的な明記等はなされていない状態であった。今回の改正では、法的な裏付けを与え、かつ、分科会に格上げされたことになる。期待される役割上、日本版ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices) と呼ばれることがあるが、現時点では、委員のメンバー選抜プロセスは非開示、厚生労働省以外の政府関連機関からの参加は非常に限定的等、多様性や透明性の観点で米国のACIPとの相違点は多い。

なお、厚生労働省健康局結核感染症課は事務局として予防接種・ワクチン分科会等に参加している。予防接種・ワクチン分科会下部組織として3つの分科会(予防接種基本方針部会、研究開発及び生産・流通部会、副反応検討部会)を持っており、このうち副反応検討部会については、医薬品等安全対策部会安全対策調査会と合同で、副反応のモニタリングと安全対策についての議論を行っている。

3. ワクチンにおける副反応報告とその評価

3.1 ワクチンの副反応報告

ワクチンの場合、医薬品医療機器等法と予防接種法の二つの法的根拠のもとに医療機関等より副反応報告が行われることは前述したとおりである。

医薬品医療機器等法第68条の10第1項により、製造販売業者が医療機関を介して知った副反応の情報には報告義務がある。また、医薬品医療機器等法第68条の10第2項の規定には、「薬局開設者、病院、診療所若しくは飼育動物診療施設の開設者又は医師、歯科医師、薬剤師、登録販売者、獣医師その他の医薬関係者は、医薬品、医療機器又は再生医療等製品について、当該品目の副作用その他の事由によるものと疑われる疾病、障害若しくは死亡の発生又は当該品目の使用によるものと疑われる感染症の発生に関する事項を知った場合において、保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するため必要があると認めるときは、その旨を厚生労働大臣に報告しなければならない。」に従い、報告義務がある。

予防接種法に規定されている報告は、医薬品医療機器等法第68条の10第2項に規定されている報告としても取り扱うこととされており、当該報告を行った医師は、重ねて医薬品医療機器等法上規定されている報告を行う必要がないことが「定期的予防接種等による副反応の報告等の取

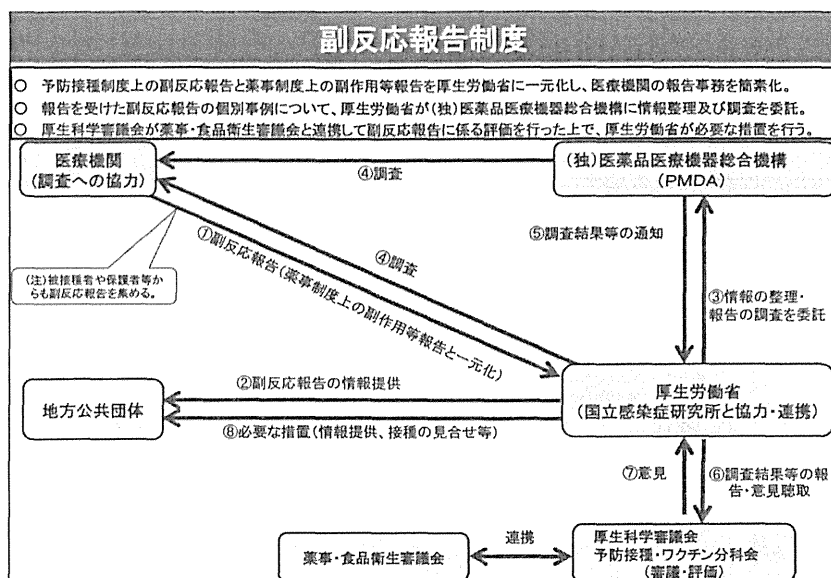


Fig. 2 副反応報告制度の概要 (第1回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会予防接種基本方針部会配付 (平成25年5月17日) 参考資料9)

扱いについて (健発0330第3号, 薬食発033第1号)」に記載されている。しかしながら、医薬品医療機器等法第68条の10第1項の製造販売業者の報告義務を免除するものではないことから、製造販売業者が医療機関等を介して知り製造販売業者から規制当局に伝達する場合と医療機関等が直接厚生労働省に報告した場合の重複報告を完全に否定することは難しい。

また医薬品医療機器等法・予防接種法それぞれの報告基準が異なっており (予防接種法上の報告義務症例の定義については次項を参照のこと)、平成26年2月現在、副反応検討部会においても、製造販売業者からの報告 (医薬品医療機器等法) と医療機関からの直接報告 (予防接種法) の二つの報告について、合算せずに別個に集計されている。

なお、予防接種法上の報告として直接厚生労働省に報告された症例については、安全対策のため製造販売業者側に提供される場合があること、またその結果として医薬品医療機器等法上の副反応報告についての協力依頼をされた場合には医療機関側は協力すること、が平成25年3月30日発の健発0330第3号, 薬食発0330第1号にて明記されている。予防接種法上報告された症例も追加情報の収集については、実質的には製造販売業者が医薬品医療機器等法に基づいて実施している。

3.2 予防接種法上の報告義務症例の定義と様式 (医療機関からの報告)

予防接種法上で医療機関からの報告の対象となるのは、「定期の予防接種等をうけたことによるものと疑われる症状として厚生労働省省令で定めるもの」であり、予防接種

法施行規則第5条に規定されている。ワクチンごとに報告すべき症状が掲載されており、これらの症状が規定されている期間内 (ワクチン接種から発生までの時間) に発生したものについて報告対象となっている。この対象症状と報告対象発生期間は、ワクチンごと・事象ごとに細かく設定されている。例えば、アナフィラキシーについてはいずれのワクチンでも設定されており、発症から4時間以内に発生した場合に報告と設定されている。一方、化膿性リンパ節炎はその特異性からBCGのみに設定されており、報告期間についてはワクチン接種から4か月である。詳しくは平成25年3月30日健発0330第3号, 薬食発0330第1号 別紙様式1 (Fig. 1)を確認していただきたい。

なお、医療機関からの報告については、平成25年3月30日健発0330第3号, 薬食発0330第1号 別紙様式1 (Fig. 1)が定められている。近年、定期接種ワクチンの増加により、同時接種が増えてきているが、現行の報告書式では複数の事象とワクチンごとの関連性を紐づけることができない書式となっている点は留意が必要である。例えば接種部位疼痛という事象が報告されたとき同時接種ワクチンに経口ワクチンが含まれている場合には、経口ワクチンについても接種部位疼痛の被偽薬として扱わざるを得ない状況になっている。集積データを解析する際には、このような様式上の課題についても十分留意する必要がある。

また、医療機関から副反応報告された症例については、厚生労働省あるいはPMDA (独立行政法人医薬品医療機器総合機構) が医療機関に調査を行うことがFig. 2において示されているが、現時点においてこの調査が実施されているのは死亡例のみであり、死亡例以外の症例の調査は製

造販売会社が実施しているのが実状である。特に同時接種症例については、複数の製造販売会社が同時期に同一症例に対して報告医師に詳細調査票の記入を依頼することになり、報告医師の負担となっている。医薬品医療機器等法第68条の10第2項に基づく医療機関からの医薬品の副作用報告については、既にPMDAによる調査に移行しているが、ワクチンの副反応報告については未だ移行の計画が示されていないため、早急の改善が求められる。

なお、医療機関からの副反応報告の報告先については、平成26年11月25日より、従来の厚生労働省からPMDAへ変更されている。

3.3 予防接種法上の報告に関する報告様式(保護者からの報告)

有害事象報告については保護者から報告する場合もありうるため、保護者報告の様式についても定義されている。

保護者報告については、都道府県を介して厚生労働省に伝達されることになっている。これらの報告を受け取った際には、市町村は健康被害を診断した医師に対し、医療機関からの報告を上げるように促すとともに、もしも医師側で報告基準を満たさず因果関係もないと判断している等の理由から医療機関報告を実施しない場合には、その理由も添えて厚生労働省に報告するようにとの指示が出されている。なお、本報告については通常製造販売業者が情報を受理することはない。

4. 安全性情報の評価

収集された安全性情報の評価は、副反応検討部会で検討される。現在、予防接種政策に対して進言するために予防接種法の中では3つの委員会が規定されているが、このうち副反応検討部会は、ワクチンの副反応を検討する委員会として設立されたものである。この会議は公開で実施されており、医薬品医療機器等法に基づいて収集された安全性情報と予防接種法に基づいて収集された安全性情報の二つの情報をまとめて総合的に検討されるため、医薬品等安全対策部会安全対策調査会との合同開催となっていることが多い。なお、厚生労働省からは、副反応検討部会としては厚生労働省健康局結核感染症課が、医薬品等安全対策部会安全対策調査会としては医薬品局安全対策課が事務局として参加している。

前述したとおり、平成26年2月現在、副反応検討部会においても、製造販売業者からの報告(医薬品医療機器等法)と医療機関からの直接報告(予防接種法)の二つの報告について、合算せずに別個に集計されている。法律上、製造販売業者に対し詳細な症例情報の報告を求めているのは

重篤な副反応症例である。一方、医療機関からの報告には非重篤な副反応症例も含まれ、制度間の報告基準の違いが集計を困難にさせている要因と思われる。また、製造販売業者からの報告においては、医師が非重篤と報告した特定の副反応に対し、製造販売業者が独自の基準により評価し重篤副反応として報告を行うことがあるため、製造販売業者が異なる同種のワクチン間の副反応の差異を検討する場合、製造販売業者による評価バイアスにも留意する必要がある。

その他、近年、乳幼児期に接種可能なワクチンが増えてきていることから、2種類以上のワクチンを同時接種することが一般的になってきている。このことは小児を早期からより多くの感染から防御すると同時に、保護者及び医療関係者の負担を軽減する有効な手段である一方、副反応評価の側面からは被疑薬の特定を困難にする要因となっている。このような一例ごとの症例の評価で確認不可能な部分については、同時接種の組み合わせの中から単独ワクチンのリスク/シグナルを検出するなどの統計的手法を用いた評価で補う必要がある。また、シグナル検出を行うためには前述の制度の違いによるデータの差異を可能な限り少なくすることも必要である。

副反応検討部会では、全般的な副反応報告頻度のほか、診断基準を満たしているかどうかについてのブライトン分類、発現週齢数ごとの集計等、必要に応じて多面的にデータが提示される。その他、海外論文の状況やPMDAによるレポート等、幅広い情報をもとに、副反応検討部会では安全性プロファイルの総合的な評価が実施されている。今後は、医薬品リスク管理計画の考え方を導入してリスクの増減やリスク最小化策の効果も監視していくべきである。また、リスクの増減に応じて監視に強弱をつけることも必要である。例えば新たに特定されたリスクが、その後のリスク最小化策の効果により医療関係者の認知度が上がりリスクが低くなった場合等は、そのリスクに対する監視を緩めることで委員の負荷(副反応検討部会で提供される膨大な資料を検討する必要がある)を減らし、他の監視すべきリスクに注力することができる。

5. 国家検定とロット管理

ワクチンは生物学的製剤であるため、品質管理が難しい。そのため、ロットごとに国家検定が実施され、その検定をパスしたロットだけが市場に流通する仕組みとなっている。ここでは詳述しないが、国家検定における検査項目等の詳細はワクチンごとに異なっており、また、実施プロトコルや実施項目についても海外の基準とは異なる場合が多い。なお、国家検定はあくまでも「規定された事項」に関

する品質評価である。

流通後の安全性監視活動においても、生物学的製剤であるワクチンはロット管理という観点が非常に重要となってくる。そのため、副反応検討部会においてもロットごとの重篤副反応報告頻度やアナフィラキシーの報告頻度がしばしば議論されている。多くの場合、出荷数量を母数として頻度が算出されている。しかし、製品としての有効期間が長い製品については、ロットが市場に流通しうる可能期間が長い場合市場に複数のロットが存在している場合もあること、また出荷された製品の一部は使用されることなく戻ってくる場合があること、などの点を考慮した上で慎重に議論する必要がある。

6. 海外制度との比較

ここまで、日本における予防接種について述べてきた。最後に一部、重複するが、海外とのやり取りの際によく聞かれるポイントについて最後にまとめておきたい。

- ・「副反応」という言葉が「有害事象」の意味で使われることがしばしばある。これは、有害事象、という言葉がむしろ一般への誤解を招くとの観点から、副反応という言葉が使われてきたという背景がある。現在の予防接種法上の「副反応報告制度」では、実際には「有害事象」が報告されている。
- ・日本ではワクチン接種は健康保険対象外であるため、接種記録はレセプトとしては残らない。定期接種ワクチンの場合、接種記録は各自治体に残るものの、その方法は

様々であり、記録媒体についても電子である場合、紙である場合がある。かりに電子媒体で存在していたとしても、マイナンバー制が導入されていない状況では、データベース間を繋ぐことが難しい。よって、米国におけるVSD (Vaccine Safety DataLink Project) のようなシグナル検証システムは残念ながら、存在していないのが実情である。

- ・日本における定期接種は、接種をしなかった場合の社会生活上の制限は存在しない。海外では教育機関への入学等について一定の制限が加わるが、日本における定期接種はあくまでも「努力義務」であり、接種をしなかった場合の社会生活上の制限は設定されておらず、接種についての個人の意思が大きく尊重されている。
- ・定期接種イコール集団接種ではない。
- ・予防接種法については厚生労働省健康局結核感染症課が管轄し、医薬品医療機器等法については厚生労働省医薬食品局安全対策課が管轄していることから、ワクチン行政に関与する厚生労働省側の窓口が異なっている。また、予防接種は国が政策として枠組みは用意するが、実施は地方自治体に任せられている。

7. 最後に

予防接種法の改正や関連通知の発出は適宜行われることが予想されるため、最新の状況については厚生労働省のホームページを確認していただきたい。

総説

予防接種の現状とリスクマネジメント (2) ワクチンのベネフィットリスクバランス評価を行うための データソースの現状と問題点

宮崎 真, 志藤 章仁, 村上 恭子, 下寺 稔*

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス
Vol. 46, No. 2 別刷 (2015年)
一般財団法人 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団

予防接種の現状とリスクマネジメント (2) ワクチンのベネフィットリスクバランス評価を行うための データソースの現状と問題点

宮崎 真, 志藤 章仁, 村上 恭子, 下寺 稔*

Current Topics and Risk Management of Vaccinations (2)

Perspectives and Current Problems of Vaccine-data Sources for
Evaluation of Benefit-risk Balance

Makoto MIYAZAKI, Akihito SHITO, Kyoko MURAKAMI and Minoru SHIMODERA*

1. はじめに

昨今の医薬品を取り巻く規制の変化はめまぐるしい。例えば、平成24年4月の通知「医薬品リスク管理計画指針について」に基づく医薬品リスク管理の実装¹⁾、平成25年5月の通知「薬事法施行規則の一部を改正する省令の施行及び新医療用医薬品に関する安全性定期報告制度について」に基づく日米EU医薬品規制調和国際会議(ICH)における「定期的ベネフィット・リスク評価報告」の概念の導入²⁾、平成25年11月に公布された薬事法等の一部を改正する法律によるいわゆる最新の知見に基づく添付文書作成³⁾等が挙げられる。これらの目的に共通していることは、医薬品の製造販売後のリスクの適正な管理を行うことであり、そのために、安全性及び有効性に係る情報収集等を行い、これらをベネフィットリスクバランスの観点から評価することである。このようにベネフィットリスクバランスの評価の重要性が規制の観点からも増している。

ベネフィットリスクバランスの評価は、定量的なデータに基づき定性的評価を行っていくものとされており、適切な定量的ベネフィット情報・リスク情報を収集することが、

ベネフィットリスクバランス評価において重要なことである。

ワクチンのベネフィットリスクバランス評価を行う際に収集すべき情報には、他の医薬品とは異なる留意点がある。ワクチンにおける第III相試験を例に挙げる⁴⁾。ワクチンにおいては、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いとされるが、疾患の発生頻度が非常に低い等の理由により、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が困難である場合が少なくない。そのため、発症予防効果との間に関連性が確立されている抗体価等の生物学的マーカーを代替の主要評価項目とし、ツールエンドポイントである発症予防効果の情報を承認時に把握していない場合が多い。また、個人のベネフィットのみならず、公衆衛生の観点からのベネフィットも考慮する必要がある。リスク情報も同様である。ワクチンは通常健康人に接種されるため、治療に用いられる他の医薬品と異なり被接種者にベネフィットが見えにくいとの話をしばしば耳にする。その視点に立ちベネフィットリスクバランスを評価する場合においては、発生頻度が極めて低い有害事象にも十分に注目していく必要が生じる。

* MSD株式会社グローバル研究開発本部ファーマコビジランス&リスクマネジメント領域 東京都千代田区九段北1-13-12北の丸スクエア(〒102-8667)
Pharmacovigilance & Risk Management Area, Japan Development, MSD (Merck & Co., Inc.), Kitanomaru Square 1-13-12, Kudan-Kita, Chiyoda-Ku, Tokyo 102-8667, Japan

以上のように、ワクチンのベネフィットリスクバランス評価を行うためには、ワクチンの特性に留意し、適切な情報を収集する必要がある。そこで、本稿では、ワクチンに関するデータソースを紹介し、それらデータソースの現状と問題点を企業の立場から考察する。

2. 医療情報データ

平成22年8月25日の「医薬品の安全対策等における医療関係データベースの活用方策に関する懇談会」がとりまとめた提言「電子化された医療情報データベースの活用による医薬品等の安全・安心に関する提言(日本のセンチネル・プロジェクト)」に始まり医療情報データベースの基盤整備が進んでいる⁹⁾。医療情報データベースは大きく二つに分類される。すなわち、「レセプトデータベース」と「病院情報データベース」である。

近年、これら医療情報データを用いた医薬品の評価が注目されていることから、本章では、医療情報データの概要を紹介するとともに、ワクチンでの利用の可能性を考察する。

2.1 レセプトデータベース

レセプトデータベースとは、保険診療の際に医療行為等の対価として計算される報酬の情報をデータベース化したものであり、年齢、性別、診療年月、診断疾病名(疑い含む)、処置、投薬等の情報が盛り込まれている。レセプトデータベースを代表するものとして、ナショナルデータベース及び商用データベースが挙げられる。ナショナルデータベースについては、平成22年度より開催されている「レセプト情報等の提供に関する有識者会議」での検討を軸にデータの提供が行われているが⁹⁾、民間企業による利用は難しい状況である。そのため、企業では商用のレセプトデータベースを利用して検討を行っている。また、独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)安全第一部を中心に行われている事業であるMIHARIプロジェクトにおいて、これらデータを用いた様々な検討結果が報告書として公表されており、その有用性が具体的になってきているところである⁷⁾。

しかしながら、ワクチン接種は保険診療外であり、接種(曝露)情報としてレセプトデータベースを利用することができないため、レセプトデータベース単体ではワクチンのベネフィットやリスクの評価に供することは困難である。社会保障・税番号制度(いわゆるマイナンバー制度)導入の際には、公費助成情報等別途入手した曝露情報を結合させることが可能になると考えられるため、アウトカム情報としてレセプトデータを用いたワクチンの研究が理屈

の上では可能となる。今後、データベース研究の基盤として整備が進むことを期待している。

なお、レセプトデータベースを用いて一定の疾患情報は評価可能であることから、ワクチンが予防する疾患や関連が疑われる症状の発生トレンド等の確認によって、ワクチンのベネフィットやリスクを間接的に評価することは可能である⁸⁾。

2.2 病院情報データベース

病院情報データベースとは、病院情報システムのオーダリング、検査結果、DPC(Diagnosis Procedure Combination; 診断群分類)、レセプト等情報をデータベース化したものであり、レセプトデータベースと異なり、検査結果や疾患重症度に関わる情報を入手できることに特徴がある。

平成23年度より厚生労働省とPMDAが協力して実施している医療情報データベース基盤整備事業において、標準化された医療情報データベース及び連携のためのネットワーク構築が進められている⁹⁾。また、レセプトデータ同様、一部医療機関の診療データを商業的に購入できることから、企業ではこれら商用データベースを利用して検討している状況である。しかしながら、ワクチンの入力項目がないこと、施設により入力方法が異なること等の問題から、やはりワクチン接種の情報が適切に捕捉できない。更には、ワクチン接種の多くは診療所にて行われていることや、接種施設と接種後の治療施設が異なる場合も少なくないことから、ワクチン接種情報を病院情報データベースで把握できたとしても、ワクチンのベネフィットやリスクの評価は難しいと思われる。

なお、レセプトデータベース同様、ワクチンのベネフィットやリスクを間接的に評価することは可能と考える。

2.3 米国での取り組み

参考情報として、米国のワクチンデータベースであるVaccine Safety Datalink Project(VSD)及びミニセンチネルプロジェクトを紹介する。VSDは1990年に設立され、米国疾病予防管理センター(CDC)と協力保険会社からワクチン接種歴や健康結果に関するデータを収集しデータベース化したものであり、ワクチンの安全性に関する懸念を調査するために用いられている¹⁰⁾。ミニセンチネルプロジェクトは、2008年より、食品医薬品局(FDA)が管理する医薬品の安全性モニタリングのために、より早く安全性の問題を検知することができる全国的な電子システムを構築する取り組みのパイロットプロジェクトとして開始されたものである¹¹⁾。いずれもワクチン接種歴を捕捉でき、かつ後述の副作用自発報告のデータベースとは異なり、報告

バイアスの影響を受けないため、質の高いデータベース構築が可能である。

米国においては、自発副作用報告に基づき検知された潜在的な安全性シグナルに対し、これらのデータベースを用いて更なる検証ができる。繰り返しとなるが、日本においても、ベネフィットリスクバランスのより適切な評価のため同様のシステム構築がなされることを期待する。

なお、VSD、ミニセンチネルプロジェクトいずれのデータソースも企業がアクセスすることは難しいことを補足する。

3. 副作用データ

製造販売業者及び医療関係者は、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律(医薬品医療機器等法)第77条の4の2に基づき、副作用データを厚生労働大臣に報告しているところである。副作用データは、リスク情報の根幹をなすものであり、本データを様々な角度で検討することは重要なことである。更に、ワクチンのベネフィットリスクバランスの評価を行うための医療情報データ基盤整備には時間を要すると考えられることから、その有用性は非常に高い。

本章では、医薬品医療機器等法に基づき報告された情報等自発副作用情報をまとめたデータソースを紹介し、検討のあり方を考察する。なお、これらのデータソースは自発副作用報告を集積したものであり、分母情報が得られず発生頻度が求められないことや、過少報告等報告バイアスの影響を考慮しなければならないこと等の限界は他の医薬品と基本的に共通にするものであり、留意されたい。

3.1 医薬品副作用データベース

医薬品副作用データベース(JADER)とは、医薬品医療機器等法に基づき平成16年度以降に製薬企業又は医療機関から報告のあった重篤症例を格納したデータベースである。PMDAのサイトより広くアクセス可能であることから¹²⁾、本データベースを用いた安全性の研究が積極的に行われている。JADERは年齢層・性別・身長・体重・原疾患等の患者情報、成分名・使用量・使用日等の医薬品情報、事象・発現日・転帰等の副作用情報からなる。後述のVAERSと比較してLOT番号等はない(Table 1)。JADERを用いた研究の多くはDisproportionality Analysisを用いたシグナルディテクションに関するものであるが、本手法はワクチンにおいても利用可能と考えられる¹³⁾。

しかしながら、ワクチンは他の医薬品と異なり通常健康人に接種するものであること、ワクチンの多くは小児期に接種されること等の特徴から、治療に用いられる他の医薬

品情報をも利用してのDisproportionality Analysisの結果解釈には注意を要する。

また、予防接種法等ワクチンを取り巻く環境にも留意しなければならない。例えば、ワクチンの定期接種化、接種促進事業等のワクチン政策により被接種者数がある時点に著しく増加し、JADERに報告される症例数に影響を与えることがある。また、平成25年の予防接種法改正により副反応報告が義務化され、かつ本報告が医薬品医療機器等法に基づく報告とみなされることとなったため、改正以降JADERに収集される副作用症例の報告率が上がった可能性がある。このように、ワクチン政策等がJADERトレンドに影響を与えている可能性も、併せて留意しなければならない。

なお、後述の副反応検討部会資料に記載された製品出荷数量に基づく推定被接種者数を用いることで、接種者数の推移を推定できることから、JADERにおける評価において併せて検討されたい。特に、推定発生頻度で評価を行うことにより、ベネフィット・リスクを定量的に比較することが可能になり、より適切な評価に繋がると考える。

3.2 VAERS

米国におけるワクチンの副作用データベースにあたるものがVAERS(Vaccine Adverse Event Reporting System)である。VAERSは、CDCとFDAが共同出資したデータベースであり、FDAのサイトよりアクセス可能である¹⁴⁾。VAERSは、患者情報、医薬品情報、副作用情報等JADERと同様のデータを有するが、一部データには相違がある(Table 1)。VAERSには米国外から報告された症例も格納されているが、日本からの報告症例を抽出することは難しい。主な研究は、JADER同様にシグナルディテクションに関するものであるが、VAERSを用いたSCCS(self-controlled case series)の研究もあり¹⁵⁾、様々な手法の検討が行われている。

3.3 副反応検討部会資料、副反応報告書集計報告書

ワクチンは、予防接種法に代表される通り、長期的公衆

Table 1 JADERとVAERSの有するデータの比較

	JADER	VAERS
ワクチン症例数 (2014年11月時点)	約7,000	約478,000
報告者	企業・医療機関	企業・医療機関 ・被接種者
重篤性	重篤のみ	重篤・非重篤
LOT番号	なし	あり
症例経過	なし	あり
年齢情報	10歳刻み	詳細有

衛生や医療経済を勘案して施策として接種される側面を有する。そのため、他の医薬品とは異なるワクチン独特の自発副作用情報をまとめたデータソースが施策の一環として存在する。ここでは、それらのデータソースを紹介する。なお、「副反応」とは因果関係の疑われる有害事象のことであり、他の医薬品における「副作用」と同一の意味であると認識されたい。

まずは、副反応検討部会資料である。副反応検討部会とは、予防接種による副反応に関する重要事項を調査審議することを所掌として、厚生労働省予防接種・ワクチン分科会のもとに設置されたものであり、定期的開催されている。副反応検討部会資料は本部会での検討に用いられている資料であり、厚生労働省のホームページにて部会資料として公表されている¹⁶⁾。副反応検討部会資料は、検討対象となるワクチンの接種回数、べ人数、症例ラインリスト（年齢、性別、LOT番号、同時接種ワクチン、基礎疾患、副作用、重篤性、接種日、転帰）等の情報からなる。JADERは医薬品医療機器等法に基づく重篤症例のデータを格納したものであるのに対し、副反応検討部会資料は、それに加え、予防接種法に基づく副反応報告症例のデータを有する。また、JADERでは、非重篤症例、LOT番号、年齢の詳細が得られないという問題があるが、副反応検討部会資料では、これらの情報を確認することができる。しかしながら、JADERと異なりデータとして整備されておらず、検討するためにはテキスト化されていないPDF資料を手作業でデータ化する必要があり容易ではない。その点を考慮すると、例えばJADERを用いた網羅的シグナルディテクションにおいて注目すべき事象を認めるときに、そのシグナルの検証を、副反応検討部会資料にて行う、といった利用方法が現実的である。本情報をデータ化することで、より質の高い研究が可能になると考えられることから、今後の整備が期待されるデータソースの一つである。

続いて、副反応報告書集計報告書を紹介する。副反応報告書集計報告書とは、予防接種法に基づく副反応報告書を集計して検討したものであり、副反応検討部会資料同様、厚生労働省のホームページにて公表されている¹⁷⁾。本集計報告書は、定期接種ワクチンの副反応報告を、男女別、年齢別、発現時間別等様々な切り口でまとめており興味深いものであったが、本集計報告書の検討を行う予防接種後副反応・健康状況調査検討会は平成24年12月5日に終了しており、今後本集計報告書の形式にて報告書が公表されるのか不明である。また、公表に至るまで1年弱のタイムラグがあるため、タイムリーな評価が求められるベネフィットリスクバランスの評価資料とすることは難しいと考える。

なお、平成25年の予防接種法改正以前は、予防接種法

に基づく副反応報告と医薬品医療機器等法に基づく副作用報告が一元管理されていなかったことから、医薬品医療機器等法に基づく副作用報告を格納したデータベースであるJADERに全ての症例が捕捉されていない可能性がある。したがって平成25年以前のJADERデータを用いて評価を行う場合には、対象ワクチンの予防接種法に基づく副反応報告状況を本集計報告書にて確認することが有用である可能性がある。

4. 他のデータソース

ここでは、医療情報データ・副作用データには分類されない、ワクチンのベネフィットリスクバランスの評価に有用と考えられるデータソースについて紹介するとともに、それらの問題点を考察する。

4.1 予防接種台帳

予防接種台帳とは、予防接種法施行令に基づき、市町村長又は都道府県知事が作成する予防接種に関する記録のことである。予防接種台帳には、予防接種を受けた者の住所・氏名・生年月日・性別、接種年月日、予防接種の種類、医師名、接種量、LOT番号等の情報が記載されている。本台帳に記録された予防接種者の数は、地域保健・健康増進事業報告により公開されるため¹⁸⁾、各年度における被接種者数を実数ベースで確認することができる。ただし、接種者の年齢・性別の分布は公開されていない。また、予防接種台帳は開示請求により閲覧可能であることから、ワクチンの接種歴を確認する方法として活用することができる。よって、例えばケース・コントロール研究における曝露要因としてのワクチン接種の有無を、予防接種台帳にて確認することができる。ただし、予防接種台帳にて記録をとる対象となる予防接種は予防接種法第5条第1項又は第6条第1項若しくは第3項の規定による予防接種を行ったときに限定されているため、いわゆる任意接種に対し予防接種台帳を残す義務はない。また、記録の保存義務期間が5年間と定められている点にも留意する必要がある。

しかしながら、地域保健・健康増進事業報告は公表までおよそ1年のタイムラグがあるため、ベネフィットリスクバランスのタイムリーな評価には利用しづらい状況である。更には、予防接種台帳のアクセスについても、予防接種台帳が電子化されておらず容易にできるものではない。したがって、電子的な管理による、よりスピーディーな公開の方法が期待される。平成25年4月1日の定期接種実施要領において「予防接種台帳を未接種者の把握等に有効活用するため、電子的な管理を行うことが望ましい。」との記載がなされた。その後、学会からも同様の要望書が発

出され¹⁹⁾、平成26年3月28日に公表された予防接種法に基づく予防接種基本計画では「市町村における予防接種記録の整備のため、国は、予防接種台帳のデータ管理の普及等について、個人情報保護の観点や社会保障・税番号制度の導入に向けた状況も踏まえ、検討を進める必要があること。」とされた²⁰⁾。

このように、予防接種台帳を取り巻く環境は大きく変化しており、今後、各自治体における電子的な管理が更に進むものと思われる。最終的には、マイナンバー制度を介した医療情報データベースとの結合により、様々なデータベース研究が可能となることを期待する。

4.2 母子健康手帳

母子健康手帳とは、母子保健法に基づき、妊娠の届けをしたものに交付される手帳である。当該手帳には、妊婦の健康状態・妊娠時の経過・過去の妊娠歴等出産前の母親の情報から、出産状態・新生児期の経過・健診記録・予防接種の記録(接種年月日、メーカー、LOT番号、署名)等出産後の新生児情報まで非常に多くの情報が記載されている。これらの情報は保険診療には含まれず医療情報データベースでも情報収集が難しいため、母子健康手帳の情報の利活用が様々なところで議論されている。

母子健康手帳の有用性はワクチンにおいても同様である。母子健康手帳には任意接種ワクチンを含め予防接種を記録する欄が設けられていることから、予防接種台帳以上に全てのワクチンの接種状況を確認できる可能性がある。平成26年3月28日に公表された予防接種基本計画では、「個人が接種歴を把握できるよう、母子健康手帳を引き続き活用するとともに、インターネット上でも確認が可能となるよう必要な準備を行うこと。」とされた²⁰⁾。また、電子母子健康手帳の普及と標準化へ向けた検討も具体的に始まりつつあり²¹⁾、予防接種台帳同様、更なる大きな枠組みでの整備が期待される。

Table 2 感染症法に定められたワクチンと関連のある疾病

感染症法に基づく分類	ワクチンと関連のある疾病
一類感染症	痘そう
二類感染症	急性灰白髄炎、結核、ジフテリア、鳥インフルエンザ(H5N1)
三類感染症	コレラ
四類感染症	A型肝炎、黄熱、狂犬病、日本脳炎
五類感染症 (一部、定点把握を含む)	ウイルス性肝炎、侵襲性インフルエンザ菌感染症、侵襲性肺炎球菌感染症、水痘、先天性風しん症候群、破傷風、風しん、麻しん、感染性胃腸炎、百日咳、流行性耳下腺炎、インフルエンザ、尖圭コンジローマ

4.3 感染症発生動向調査

感染症発生動向調査とは、「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」(感染症法)に基づき、感染症の発生情報の正確な把握と分析、その結果の国民や医療関係者への的確な提供・公開を目的として行われている施策であり、感染症法に規定された感染症の発生情報が国立感染症研究所のホームページにて公開されている²²⁾。本調査の対象となる感染症は100を超えるが、その中で、承認されているワクチンと関連のある主な疾病はTable 2の通りである。

ワクチンは感染症の発生及びまん延を予防するために接種されることから、これら感染症の発生情報はワクチンの有効性を示す指標として利用することができる。特に、発症予防効果を第III相試験で確認していないワクチンでは注目すべき情報である。その他、新規ワクチンの導入や定期接種化など、接種率が大きく変わるポイントの前後における疾病発生状況の変化を確認すること等の利用が挙げられる。

またワクチンにおいては、ウイルス遺伝子型の変異や、菌の交代現象によるワクチン有効性の減少といった問題が少なからず可能性として考えられるため、ワクチン導入後においても対象となる疾病の発生状況を確認することにより、遺伝子型変異等のシグナルをいち早くキャッチできる可能性がある。なお、100万人あたり何人に発症しているか、といった頻度算出には限界がある感染症もあり留意されたい。

4.4 予防接種後健康状況調査

予防接種後健康状況調査とは、厚生労働省が主導となって毎年行う、定期接種ワクチン被接種者の健康被害を前向きに確認する調査であり、その結果は厚生労働省のホームページにて公表されている¹⁷⁾。調査概要は以下のとおりである。①都道府県ごとに医療機関を選定する、②当該医療機関より、副反応の有無や副反応の詳細を記載する健康状況調査票を、接種当日に同意を得た保護者等に渡す、③保護者等は一定期間の副反応の有無、詳細を記載する、④保護者等より返送された健康状況調査票をまとめる。本資料は、副反応検討部会資料等と比較し、母数が把握されている点が特徴である。

しかしながら、他のデータソースと結合はできず単独での検討しかできないこと、対象接種者数が限定的であること、公表までに1年弱のタイムラグがあること等により、ベネフィットリスクバランス評価への活用は難しいものとする。より質の高い研究を行うためのリサーチクエッションを検討する際の情報として利用されたい。

Table 3 データソースのまとめ

	データソース	形式	入手方法	公表（更新）頻度	データと公表のタイムラグ
ベネフィット情報	感染症発生動向調査	csv	国立感染症研究所ホームページ ²²⁾	約1週に1度	約1週間
	レセプトデータ（商用）*	csv	契約に基づく	—	—
	病院情報データ（商用）*	csv	契約に基づく	—	—
リスク情報	JADER データ	csv	PMDA ホームページ ¹²⁾	約1か月に1度	約5か月間
	VAERS データ	csv	FDA ホームページ ¹⁴⁾	約1か月に1度	約1か月間
	副反応検討部会資料	pdf	厚生労働省ホームページ ¹⁶⁾	不定期	約3か月間
	予防接種後健康状況調査	pdf	厚生労働省ホームページ ¹⁷⁾	約1年に1度**	約9～12か月間**
	副反応報告書集計報告書	pdf	厚生労働省ホームページ ¹⁷⁾	約1年に1度**	約9～12か月間**
ワクチン接種歴情報	地域保健・健康増進事業報告	pdf	厚生労働省ホームページ ¹⁸⁾	約1年に1度	約1年間
	予防接種台帳	紙	開示請求に基づく	—	—
	母子健康手帳	紙	現実的に入手困難	—	—

* リスク情報としても利用可能

** 平成 23 年度報告書の公表以降更新なし

5. データソースのまとめ

本稿では、ベネフィットリスクバランスの評価に使用しうるワクチンに関する様々なデータソースを紹介してきた。これらのデータソースは主に三つのタイプに分けられた。すなわち、ベネフィット情報、リスク情報、ワクチン接種歴情報である (Table 3)。

これらデータソースには、ホームページより入手可能なものも多いため、関連する必要情報は入手されたい。一方で、電子的に入手可能であってもテキスト化されておらず電子情報として管理することが難しい情報や、データと公表のタイムラグが存在する情報もあった。更には、これらのデータソースは現状独立して存在しており、それぞれのデータを結合することは難しい状況であった。ベネフィットリスクバランスの適切な評価のためには、これら三タイプの情報がいずれも必要不可欠である。より適切な評価を可能とするため、各データソースの利便性の向上及び結合可能化が期待される。特に、ワクチン接種歴情報をベネフィット情報やリスク情報と結合することで、ベネフィットリスクバランスの評価がより適切に実施可能であると考えられたため、基盤としてのインフラ整備を強く期待したい。

6. 結語

リスクの適正な管理を行うべき企業は、医薬品を市場に提供するものとして、ベネフィットリスクバランスを最適化するために必要な対策を常に講じていかなければならない。そのためには、ベネフィットリスクバランスの適切な評価や、評価の基礎となる情報の適切な収集が必要不可欠である。ワクチンを取り巻く環境の複雑さを念頭に置いた、

ベネフィットリスクバランス評価に向けた情報の収集に、本稿が少しでも参考となれば幸いである。

文 献

- 1) 厚生労働省医薬食品局安全対策課長, 厚生労働省医薬食品局審査管理課長, 医薬品リスク管理計画指針について, 薬食安発 0411 第 1 号・薬食審査発 0411 第 2 号, 平成 24 年 4 月 11 日.
- 2) 厚生労働省医薬食品局長, 薬事法施行規則の一部を改正する省令の施行及び新医療用医薬品に関する安全性定期報告制度について, 薬食発 0517 第 2 号, 平成 25 年 5 月 17 日.
- 3) 厚生労働省医薬食品局安全対策課長, 使用上の注意等の改訂に係るガイドラインについて, 薬食安発 0929 第 2 号, 平成 26 年 9 月 29 日.
- 4) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長, 「感染症予防ワクチンの臨床試験ガイドライン」について, 薬食審査発 0527 第 5 号, 平成 22 年 5 月 27 日.
- 5) 医薬食品局安全対策課, 電子化された医療情報データベースの活用による医薬品等の安全・安心に関する提言 (日本のセンチネル・プロジェクト) について, 平成 22 年 8 月 25 日, <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000000mlub.html>.
- 6) 厚生労働省保険局医療介護連携政策課保険システム高度化推進室, レセプト情報等の提供に関する有識者会議, <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/other-hoken.html?tid=129210>.
- 7) 医薬品医療機器総合機構, MIHARI Project -Medical Information for Risk Assessment Initiative, http://www.info.pmda.go.jp/mihari_project/mihari_project_index.html.
- 8) Masayoshi, Miura; Keiko, Sato; Hisao, Muto; Kusuma, Gopala; Katsiaryna, Holl, Intussusception in Japanese infants: Analysis of health insurance claims database, *Open Journal of Pediatrics*, 2013, 3, p311-316.
- 9) 医薬品医療機器総合機構, 医療情報データベース基盤整備事業について, http://www.info.pmda.go.jp/kyoten_iyaku/db_kiban.html.
- 10) Centers for Disease Control and Prevention, Vaccine Safety Datalink, <http://www.cdc.gov/vaccinesafety/Ac>

- activities/VSD.html.
- 11) Mini-Sentinel Coordinating Center. Mini-Sentinel. <http://www.mini-sentinel.org/default.aspx>.
 - 12) 医薬品医療機器総合機構. 副作用が疑われる症例報告に関する情報. http://www.info.pmda.go.jp/fukusayou/men_u_fukusayou_attention.html.
 - 13) 宮崎 真, 志藤 章仁, 下寺 稔. 医薬品副作用データベースの特徴と留意点－ワクチンのファーマコビジランスに向けて－. 日本薬剤疫学会第20回学術総会. 松山, 平成26年10月11日～12日.
 - 14) Centers for Disease Control and Prevention (CDC) and Food and Drug Administration (FDA). Vaccine Adverse Event Reporting System. <https://vaers.hhs.gov/index>
 - 15) Haber, P.; Patel, M.; Pan, Y.; Baggs, J.; Haber, M.; Museru, O.; Yue, X.; Lewis, P.; Destefano, F.; Parashar, U.D. Intussusception after rotavirus vaccines reported to US VAERS, 2006-2012. *Pediatrics*. 131 (6), p.1042-1049.
 - 16) 厚生労働省. 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). <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/shingi-kousei.html?tid=127715>.
 - 17) 厚生労働省. 予防接種後副反応・健康状況調査検討会. <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/other-kenkou.html?tid=128521>.
 - 18) 厚生労働省. 地域保健・健康増進事業報告. <http://www.mhlw.go.jp/toukei/list/32-19.html>.
 - 19) 公益社団法人日本小児科学会. 予防接種歴の把握に関する要望書. 平成26年1月14日. http://www.jpeds.or.jp/uploads/files/a%20vaccination_grasp.pdf.
 - 20) 厚生労働省健康局長. 予防接種に関する基本的な計画の施行について. 健発0328第1号. 平成26年3月28日.
 - 21) 公益社団法人日本産婦人科医会. 「電子母子健康手帳標準化委員会」の設立について. 平成26年1月24日. http://www.jaog.or.jp/news/document/info_20140124.pdf.
 - 22) 国立感染症研究所. 感染症発生動向調査. <http://www.niid.go.jp/niid/ja/idwr.html>.

