

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  
(新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業)

研究課題名「Hib、肺炎球菌、HPV及びロタウイルスワクチンの各ワクチンの  
有効性、安全性並びにその投与方法に関する基礎的・臨床的研究」  
平成26年度分担研究報告書(3年計画の2年目)  
- ワクチン安全性評価グループ 国際的診断基準 -

研究分担者 岡田 賢司  
福岡歯科大学総合医学講座小児科学分野

研究要旨；予防接種後に発生した有害事象報告は基本的には自発報告で收拾されており、その診断確度は様々なものが收拾されている。海外ではこのような実情を鑑み、標準化された基準で評価してゆくことが行われている。国際標準として広く導入され始めているブライトン標準化症例定義を日本においても適用するための方策を検討した。

研究協力者・所属

村上 恭子

MSD 株式会社

職名；PVMD, Medical advisor

また、情報収集段階で「診断特異性」つまり診断の確実さを客観的に評価しておくことで、集積検討も非常に効率的になる。これは、情報提供をおこなう医療機関にとってもまた解析する企業や規制当局等にとっても、負担を軽減するものであり、解析データの科学的質を高める上でも重要である。

現在、EMA や FDA をはじめとした複数の規制当局がワクチンビジランス関連のガイダンスや指針等にブライトン標準化症例定義を導入し始めている。昨年までの検討により、新規に日本独自の標準化症例定義を作るのではなくこのブライトン分類を我が国においても適用することは可能であり、また有用であることが示唆された。そこで、今年度はいくつかの定義について、日本語版を作成するとともに、運用や実装における課題点を検討した。

A. 研究目的

日本においては、予防接種は保険適応外である。そのため、データベース研究は現時点ではほぼ不可能であり、市販後の安全性監視活動において自発報告の果たす意義は非常に大きい。自発報告の場合、直接的な母数がないこと、報告バイアスがかかりやすいこと、情報の質の不均一性、などの特徴があり、その利用にあたっては留意すべき点がある。

しかしながら、上記のような留意点は事前の対応や解析時のルール化などによりある程度解決できる問題も含まれており、情報の質の不均一性もその一つである。あらかじめ収集すべき情報を明確に決めることで、ある程度の均質性を持った情報収集も可能になる。

B. 研究方法

#### 1) 検討事象についての絞り込み

現在までに論文報告されている診断定義を収集し、既に国際的定義が終了しているもののうち、日本の予防接種の実情を鑑みて早急に導入すべきである事象を検討した。

#### 2) 邦語版の作成と検討

ワクチンの有害事象として注目されているいくつかの疾患定義について日本語訳を作成し、日本における医療実態に即しているか、また用語として適切であるか、を検討した。

### C. 研究成果

#### 1) 検討事象についての絞り込み

Brighton CollaborationのHP上では現時点で定義を検討中の疾患も存在するが、現在までに定義が確立し、論文報告されている有害事象は25存在している(表1)。これらについて詳細を確認したところ、5つはワクチニアワクチン接種後の有害事象に特化して作成された定義であった。現在日本ではワクチニアワクチンは一般的ではないことから、邦語版作成の必要性については優先順位としては低いと考えた。この20の有害事象のうち、症状についての定義は11、症候群・疾患についての定義は9つあった。症候群・疾患の定義のうち、事象としての注目度の観点から、ワクチン横断的に議論されることがおおい事象であるアナフィラキシー、ADEM、GBS、SIDSは優先順位が高く早急に導入すべき事象と考えられる。腸重積については、ロタウイルスワクチン特有の注目事象ではあるものの、国内で現在販売されている2つのワクチン

ともに海外での豊富な使用経験のあるワクチンであり、海外の発生状況との比較という観点でも重要であると考えた。

アナフィラキシーについてはすでに邦語訳はされており副反応検討部会等でもブライトン分類のレベルを基準として議論がされている。腸重積については、企業内で邦語訳はされており、質問票の形式をとってすでに情報収集が開始されている。

これらの背景を考慮し、本年度はSIDS、GBS、ADEMについて着目し、邦語訳を作成することとした。

#### 2) 邦語版の検討

SIDS、GBS、ADEMについて、まずブライトン診断定義について翻訳を行い、その後翻訳を元に日本の医療実態を考慮して一部意識を行った(表2-4)。

### D. 考察

今年度はSIDS、GBS、ADEMについての邦語版を作成した。いずれも、診断確度を決定するための事項が明確であり、診断の確からしさについて考慮する上でも、また情報収集の効率化という側面からも、その過程において以下の点について留意すべき事項として想定された。

1) SIDSの診断定義は基本死亡に至る原因として説明できる事象がないことが必要であり、そのため、死亡時に一定の資格を持ったものが、死亡現場の調査を実施・検討していることが要求されている。適切な資格としてはhomicide investigator, medical scene investigator, medical examinerが具体例として提示されて

いるものの、日本国内にこれらの定義と完全に一致する資格はない。妥当な範囲でこれらの資格を定義する必要があるが、そのためには国内外の制度について知識のある専門家（弁護士、法医学者等）などからの意見を確認する必要がある。

- 2) ADEM では Level 1 の定義として、中枢神経系実質組織における急性炎症が組織病理検査により実証されていること、が定義とされている。通常、中枢系の組織病理所見が得られるのは、病理解剖が行われた時点でのこととなるため、死亡に至っていない症例および病理解剖が行われなかった症例については Level 2 以下となる。病理解剖の実施率については国内外で必ずしも同等であるとは限らない。例えば家族同意の得やすさなどの文化的側面、病理解剖医の充足状況などにも影響されるものである。国内外でデータを比較する場合には、このような外部要因によるバイアスがかかることを考慮する必要がある。ただし、レベル1の定義自体をこれらの医療実態を反映して変更する（組織病理の要件を外す、など）ことは国内外に混乱を招く要因となるため、行うべきではないと考える。
- 3) 副反応報告を行う医師の背景は様々なものになることが想定される。ブライトン診断定義の中に書かれている医学用語については、出来るだけ「なじみのある」用語であることが報告制度を上げるためには必要と思われる。
- 4) 医師の自由記載の経過欄からブライトン疾患定義に当てはまるものを拾

い上げるようなことも可能ではあるが、その場合「記載がない」ことは「起きていない」からなのか、「医師が重要な事項とかがえていないので記載しなかった、もしくは記載しわすれた」のか、区別はできない。そのため、チェックリストの形式で報告者に記載をしていただくことが望ましいと考える。実際に、ロタウイルスワクチンの腸重積について、ブライトン分類の定義をベースに作成したチェックリストで情報を収集することで、95%以上の確率でブライトン診断定義の判定ができた実例があり、チェックリストは有効なツールであると思われる。

- 5) 医療現場での活用を促進するためには、多忙な医師が「記入しやすい」形式にすることも重要である。また、疾患の診断基準とブライトン疾患定義は必ずしも一致していない場合がある。このような観点からも、チェックリスト化することが望ましいと考える。

## E. 結論

既に報告されているブライトン疾患定義のある有害事象を整理し、優先順位を考慮して今年度は、SIDS, ADEM, GBS についてブライトン診断定義の邦語版を作成し、邦語版作成時の問題点、および効果的活用のために必要な条件についての検討を行った。

邦語版作成により意義も再確認できたが、普及のためにはいくつかの問題点があることも明確になった。とくに、現場からの情報収集ツールとして落とし込む際には、チェックリスト形式にすることが必要であると思われる。

## F. 学会発表等

### 1. 論文発表

- 1) 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 46(1), 25-30, 2015
- 2) 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 46(2), 81-87, 2015
- 3) 予防接種の現状とリスクマネジメント(2) ワクチンの Efficacy と Effectiveness；金津真一・林晋司・村上恭子；医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス、in press

### 2. 学会発表等

- 1) ワクチンの副反応報告；レギュラトリーサイエンスエキスパート研修会・特別コース 製造販売後安全管理・調査 基礎研修講座 H26.5.21、東京
- 2) 安全性情報の収集と提供；レギュラトリーサイエンスエキスパート研修会、期待される MA の役割と課題(その2) H26.12.18、東京

### 3. 著書等

- 1) ワクチンの副反応報告；日本における医薬品のリスクマネジメント 第二版、第7章3；じほう社、2014
- 2) ワクチンの副反応報告；PMSの概要とノウハウ 第二版；in press, じほう

## G. 知的財産権

特記すべき事項なし

表 1

## Brighton分類が公表されている疾患

- Acute intussusception in infants and young children
- Anaphylaxis
- Aseptic meningitis
- Diarrhea
- Encephalitis, myelitis and acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)
- Fatigue
- Fever
- Generalized convulsive seizure
- Guillain-Barré syndrome and Fisher syndrome
- Hypotonic-hyproresponsive episode (HHE) in early childhood (<2 years of age)
- Persistent crying in infants and children
- Rash including mucosal involvement
- Thrombocytopenia (TP)
- Unexplained sudden death, including sudden infant death syndrome (SIDS), in the first and second years of life
- Abscess at injection site
- Cellulitis at injection site
- Induration at or near injection site
- Local reaction at or near injection site
- Nodule at injection site
- Swelling at or near injection site
- Eczema vaccinatum (EV) following exposure to vaccinia virus
- Generalized vaccinia (GV) following exposure to vaccinia virus
- Inadvertent inoculation following exposure to vaccinia virus
- Progressive vaccinia (PV) following exposure to vaccinia virus
- Robust take following exposure to vaccinia virus

表 2

## Guillain-Barré syndrome (GBS)

Level 1	
	1 両側性かつ弛緩性の四肢脱力
かつ	2 脱力している四肢の深部腱反射の減弱または消失
かつ	3 单相性の経過を示し、かつ、12時間から28日の間に脱力発症からピークに至り、かつその後引き続き臨床的には定常状態に至る
かつ	4 電気生理学的所見が典型的なGBSと一致する
かつ	5 蛋白細胞解離 (CSFの蛋白値が正常値以上かつCSF中の総白血球数<50 cells /ul)
かつ	6 脱力を説明する他疾患の診断がされていないこと
Level 2	
	1 両側性かつ弛緩性の四肢脱力
かつ	2 脱力している四肢の深部腱反射の減弱または消失
かつ	3 单相性の経過を示し、かつ、12時間から28日の間に脱力発症からピークに至り、かつその後引き続き臨床的には定常状態に至る
かつ	4 CSF中の総白血球数が<50 cells/ul (CSF蛋白値によらず)、またはCSFがサンプリングされていないもしくは検査未実施の場合、電気生理学的所見が典型的なGBSと一致している
かつ	5 脱力を説明する他疾患の診断がされていないこと
Level 3	
	1 両側性かつ弛緩性の四肢脱力
かつ	2 脱力している四肢の深部腱反射の減弱または消失
かつ	3 单相性の経過を示し、かつ、12時間から28日の間に脱力発症からピークに至り、かつその後引き続き臨床的には定常状態に至る
かつ	4 脱力を説明する他疾患の診断がされていないこと

表3

## Unexplained sudden death, including sudden infant death syndrome (SIDS)

<b>Level 1</b>	死亡後に十分な調査が行われた後でも説明不可能
	<ul style="list-style-type: none"> <li>1 2歳未満の小児であり、以下のような検計によっても説明できないような突然死の場合               <ul style="list-style-type: none"> <li>1. 病歴の再調査、および</li> <li>2. 死亡時の経緯 および</li> <li>3. 規定の手順にて実施された十分な検死解剖(SIDSの国際標準プロトコルが望ましい)の再調査が行われていること。</li> </ul> </li> </ul> <p>なお、以下の項目の検計を含む</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-肉眼診断(マクロ診断)がなされていること</li> <li>-組織診断(マクロ診断)がなされていること</li> <li>-微生物学的サンプルの検計</li> <li>-毒性的サンプルの検計</li> <li>-代謝関連疾患のスクリーニングの実施</li> <li>-放射線医学的検計</li> </ul> <p>かつ</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>2 適切な死亡現場の調査を含む死亡状況について、資格を持った適切な者、例えば、検視官、鑑識、などによって検計されている</li> </ul>
<b>Level 2</b>	病歴や死亡時の経緯、検死解剖の結果から説明不可能
	<ul style="list-style-type: none"> <li>1 2歳未満の小児であり以下の1-3の検計によっても説明できないような突然死の場合               <ul style="list-style-type: none"> <li>1. 病歴の再調査</li> <li>2. 死亡時の経緯</li> <li>3. 不十分な検死解剖(組織診断等検査がされていない、プロトコルが基準外)の再調査</li> </ul> </li> </ul>
<b>Level 3</b>	病歴や死亡時の経緯から説明不可能だが検死解剖が行われていない
	<ul style="list-style-type: none"> <li>1 2歳未満の小児であり以下の1-2の検計によっても説明できないような突然死の場合               <ul style="list-style-type: none"> <li>1. 病歴の再調査</li> <li>2. 死亡時の経緯</li> </ul> </li> </ul>
<p>※なお、2歳未満の小児であり、無反応である状態で発見されて蘇生したものの、その後死亡が確認された場合にも、上記基準を満たさずSIDSと考える</p>	

表4

## acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)

<b>Level 1</b>	以下の1または2-4を満たす
または	<ul style="list-style-type: none"> <li>1 中枢神経系実質組織(+/-髄膜)の急性炎症が組織病理学的検査により実証されていること<sup>h</sup></li> <li>2 局局性または多発性の中枢神経系に關与する以下の所見が1つ以上みられること               <ul style="list-style-type: none"> <li>1. 脳炎(詳細については脳炎のEhington分類を参照のこと)</li> <li>2. 皮質病変を示すようなサイン(失語、失読、失書、皮質盲などを含むがそれに限定しない)</li> <li>3. 脳神経異常</li> <li>4. 視野欠損</li> <li>5. 原始反射の存在(バビンスキー反射、Myerson徴候、吸吮反射)</li> <li>6. 運動障害(びまん性または局局性;しばしば局局性)</li> <li>7. 感覚異常(異常感覚または感覚消失;感覚レベル)</li> <li>8. 深部腱反射の変化(反射消失、反射亢進、反射の非対称性)</li> <li>9. 運動失調、測定障害、小脳性眼振を含む小脳の機能障害</li> </ul> </li> <li>3 MRIのT2強調画像もしくは拡散強調画像もしくは反転回復撮影法(T1にてガドリニウム増強ありなし)で実証にて、散在性または多発性の白質病変が描出される</li> <li>4 単相性の疾病パターンを示す(発症3か月の間に一度症状として発打ちしていたような臨床症状が再度悪化するようなことが)</li> </ul>
<b>Level 2</b>	3つすべてを満たす
	<ul style="list-style-type: none"> <li>1 Level1の2の条件と同様</li> <li>2 Level1の3の条件と同様</li> <li>3 発症3か月の間に、一度症状として発打ちしていたような臨床症状が再度悪化するようなことが見られないことがまだ十分に確認されていない</li> </ul>
<b>Level 3</b>	Level1の2の条件と同様
<b>Level 3A</b>	ADEMまたはその他の急性の脳炎とまだ十分に区別をつけることができない。

※なお、以下のいずれかに該当した場合には、ADEMには該当しない。  
 ・急性感染など、他に説明しうるような疾患が存在している  
 ・発症3か月の間に一度症状として発打ちしていたような臨床症状が再発・再発している  
 MRIや組織病理所見がADEMと一致しない。