

厚生労働科学研究費補助金  
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業  
ワクチンの品質確保のための国家検定制度の抜本的改正に関する研究

分担研究報告書

国家検定と製造販売後調査の連携

研究分担者	西條 政幸	国立感染症研究所	ウイルス第一部	部長
研究協力者	伊藤（高山）睦代	国立感染症研究所	ウイルス第一部	主任研究官
	林 昌宏	国立感染症研究所	ウイルス第一部	室長

研究要旨：平成 15 年に「医薬品・医療機器等安全性情報報告制度」として、医療品による副作用、感染症及び医療機器の不具合の情報を医療関係者等が直接厚生労働大臣に報告する制度が法制化された。これにより、ワクチンによる有害事象の報告は一元化して厚生労働省に行うこととなった。これに伴い感染症研究所疫学センターでは副反応サーベイランスが始まっている。一方、米国では CDC の Immunization Safety Office が Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)、Vaccine Safety Datalink (VSD)、Clinical Immunization Safety Assessment (CISA) という複数のプロジェクトを連携させて安全性サーベイランスを行っている。市販後調査によってワクチンの安全性について監視、対応していくためには有害事象報告制度だけでは限界があり、米国 CDC のようにいくつかの異なる手法によるデータベースの構築と科学的手法による原因究明が行われることが望ましい。

**A. 研究目的**

2013 年 4 月より予防接種法の一部改正によって「医薬品・医療機器等安全性情報報告制度」が始まった。これにより、副反応報告が医療関係者に義務づけられ、また、これまで予防接種法および薬事法の 2 つあった報告ルートは厚生労働省あてに一元化されることとなった。この改正に伴い、感染症研究所(感染研)は必要に応じて PMDA とともに副反応報告の解析や調査に関与する事となり、感染症疫学センターにて副反応サーベイランスが行われている。

感染研では、サマリーロットプロトコル (SLP) 審査制度の実施に伴い、ワクチン

の製造に関する詳細が蓄積されている。また、感染研には感染症研究に関する知識や技術があることから、ワクチンの製造販売後調査において感染研としての特性を生かした協力・連携が出来る可能性がある。

米国では疾病管理予防センター (CDC) が食品医薬品局 (FDA) と共同でワクチン有害事象報告システム (VAERS) を運営しており、これまでに多くの成果を上げている。VAERS をはじめとした市販後安全性モニタリングにおける FDA と CDC の連携の方法は参考となると思われる。そこで、今後我が国のシステム構築の参考とするために、米国 CDC のワクチンの安全性モニタリ

ングのシステムについての文献研究を行った。

## B. 研究方法

CDC ウェブサイトおよび関連文献を通じて CDC の行っているワクチン安全性サーベイランス事業について調査した。

## C. 研究結果

### (1) CDC の安全性サーベイランス事業

安全性サーベイランスおよび研究は CDC の Immunization Safety Office (ISO) が主導して行っている(ウェブサイト：[http://www.cdc.gov/vaccinesafety/Activities/About\\_ISO.html](http://www.cdc.gov/vaccinesafety/Activities/About_ISO.html))。ISO の行うプロジェクトには次の 3 つがある。A. Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) B. Vaccine Safety Datalink (VSD) Project C. Clinical Immunization Safety Assessment (CISA) Network である。また、これら 3 つに加え、ISO は Epidemiologic and statistical methods for vaccine safety として統計解析手法の研究や Genomics and vaccine safety として副反応と遺伝学的背景の解析等も行っている。主要な 3 つのプロジェクトについて以下に詳しく説明する。

#### (A) Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)

市販後安全性監視プログラムとして、CDC と FDA により運営されているワクチン有害事象報告システム。年間約 30,000 件の報告が医療関係者、企業および個人から寄せられている。報告はオンライン、郵送、ファックスにより行われる。このうち

ファックスを含む紙による報告は 80% を占めている。報告元は販売会社 36%、製造者 34%、患者 15%、その他 15% となっている。VAERS はワクチンに関連した問題を早期に警告するシステムである。これらの報告はワクチン接種後に起こった有害事象についての情報を収集しており、これら事象が真にワクチンによるものかそうでないかについては不明である。このシステムは非常にまれな副反応、例えば Guillain-Barré Syndrome (GBS) などの検出に優れている。

#### (B) Vaccine Safety Datalink (VSD)

VSD は ISO と 9 つの健康管理機構が共同で行っているプログラムで、1990 年に始まり現在も続いている。このプログラムは VAERS のパッシブサーベイランスを補うために始まったもので、目的は主に 4 つある。1. 大規模集団におけるワクチン安全性に対する疑義の研究。2. 医学文献や VAERS 等の安全性監視システムからの懸念事項についての解析。3. 新規ワクチン導入や接種推奨方針の変更が行われた際の副反応についてのモニタリング。4. ワクチン接種の推奨を行う委員会への情報提供。である。

VDR は当初 4 つの健康管理機構の管理下にある約 6 万人の小児（6 歳以下）のデータから始まり、その後 18 歳以下の子供および 18 歳上の大人に対象が拡大された。2001 年には 4 つが新たに加わり、現在は 9 つの健康管理機構が参加している。

VSD では 1,000 万人近く（米国の人口の約 3%）の患者データが毎年登録されている。これらのデータは年齢、性別、ワクチン接種歴、外来などの医療データを含んでいる。

ただし、名前、社会保障番号等の情報は含まれていない。

2006年には毎年のデータ更新に加え毎週のデータ更新のシステムが始まった。このデータに基づいて Rapid Cycle Analysis (RCA) と呼ばれるアクティブサーベイランスが行われている。これは、新規ワクチンの認可の際などにいち早く安全性について確認を行いたい場合などに実施されている。

### **(C) Clinical Immunization Safety Assessment (CISA)**

2001年に確立された未解決のワクチン安全性に関する問題を調査するためのプログラムである。ISO と7つの臨床研究センターおよび協力機関からなるネットワークである。ジョンズホプキンス大学、コロンビア大学等の研究機関が参加している。コロンビア大学は CISA の資源バンクを備えており、ここに患者のサンプル（血液、血清、PBMC、尿、組織サンプル、口腔スワブ、脳脊髄液など）が貯蔵されている。ISO には実験室はないため、実験研究が必要な事案については、CISA ネットワークを利用して CDC、NIH、および CISA 参加臨床研究センターと共同して実験研究を行っている。現在優先的に研究している分野はインフルエンザワクチンの安全性、自己免疫疾患患者におけるワクチンの安全性および妊婦におけるワクチンの安全性である。CISA プロジェクトではこれまでに約 50 報の学術論文および多くのテクニカルレポートを発表している。

#### **(2) 副作用情報検討の例**

ISO において行われた市販後安全性調

査の例として髄膜炎菌コンジュゲートワクチンと GBS 発生の関連性に関する事例について述べる。髄膜炎菌は流行性髄膜炎の起原菌であり、菌血症や髄膜炎をおこし、抗菌薬の投与など適切な治療を施さない場合には死亡率はほぼ 100%に達する。日本では発生率は低く、ワクチンは認可されていないが、米国では 1981 年より 4 群混合の精製莢膜多糖体ワクチン(MPSV4)がハイリスク群およびアウトブレイク時に限定的に使用されてきた。そして、2005 年には MPSV4 に比べ効果が高く、免疫の持続性も良い 4 種混合結合型ワクチン(MCV4)が認可され、10～18 歳のティーンエイジャーに接種が推奨されてきた。ところが、2005 年に VAERS により GBS と MCV4 の関連性についてのアラートが出された。そこで、ISO は髄膜炎菌コンジュゲートワクチン接種後に GBS が確認された 18 の症例について詳細な検討を行い MMWR に報告をしている(文献 1-2)。これらの報告では、各症例について年齢、性別、ワクチン接種後発症までの日数、症状の経過、各種検査の結果、治療の経過、予後等について調査するとともに、GBS の自然発生数との比較や GBS 発症の引き金となるカンピロバクターの発生数の増減等も考慮している。さらに、VAERS データベースによる解析と合わせて、患者のより詳細なプロフィールが入手可能である VSD データベースによる解析が行われた(文献 3)。そして、髄膜炎菌コンジュゲートワクチン接種後の GBS 発症数にはわずかな増加がみられるものの、ワクチン接種との関連性については確定的ではなく、ワクチン接種中止によるリスク等を考え併せ、接種は継続されるべきとの見解

を出し、接種は継続されている。この問題については現在も VAERS および VSD による解析が継続されるとともに、CISA によって発症と遺伝学的背景の関連を調べるために患者のホールゲノム解析が行われている(文献 4)。

#### D. 考察

近年、副反応報告制度の見直し等により、副作用報告の一元化や総合機構による情報の整理・調査が行われることになった。また、今後患者からの報告制度も導入され、米国の VAERS に似たシステムになりつつある。しかし、米国の市販後安全性サーベイランスは VAERS の欠点である報告漏れやコントロール群の欠如等を補うシステムである VSD が大きく貢献している。

VAERS によるアラートが真の副反応であるのか、感染症のリスクと副反応のリスクはそれぞれどの程度なのか等については VSD による解析が不可欠であろう。VSD では有害事象が起こった場合にその頻度について、適当な非接種群との比較が可能である。また、VSD のアクティブサーベイランスである RCA は、新規ワクチンの導入時に非常に有効な手段となる。VSD のシステムの運営には米国最大の Health maintenance organization (HMO) であるカイザーパーマネンテが大きく貢献をしている。9 つの健康管理機構のうち 4 か所はカイザーパーマネンテに属する機関である。HMO は国民皆保険のない米国で発達した健康保険制度であり、HMO と契約した人は提携の医療機関でしか保険が使えないなどの制約があるため、患者情報を一元管理しやすい状況にあるのであろう。日本で行

う場合にはカルテの統一等のシステムの大規模変更が必要であり、実現は難しいと考えられる。

さらに、CDC では有害事象が起こった場合の臨床的かつ科学的な原因究明のためのネットワーク CISA が大きな役割を担っている。このプログラムでは通常臨床試験に参加しないようなハイリスクグループの副反応についての研究も行っている。また、CISA では患者検体の保管を行っており、これを用いた副反応の科学的な原因究明のための実験が行われている。日本では有害事象が起こった場合の患者検体のバンクは存在しないが、このような検体のバンクが構築されれば、過去の事例について新しい手法や知見を用いた再解析も可能となると期待される。

今後、総合機構および厚生労働省と協議しながら、感染研のワクチン安全性サーベイランスにおける適当な連携のありかたを検討していく必要があると考えられる。

#### E. 結論

ワクチンの安全性サーベイランスには有害事象報告制度だけでは限界があり、米国 CDC のようにいくつかの異なる手法によるデータベースの構築と科学的手法による原因究明が行われることが望ましい。

#### 参考文献：

1. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: Guillain-Barré syndrome among recipients of Menactra meningococcal conjugate vaccine--United States, October 2005-February 2006. *MMWR*

- Morb Mortal Wkly Rep.* 2006 Apr 7; 55(13):364-6.
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: Guillain-Barré syndrome among recipients of Menactra meningococcal conjugate vaccine—United States, June 2005–September 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2006 Oct 20; 55(41):1120-4.
3. Yih WK, Weintraub E, Kulldorff M. No risk of Guillain-Barré syndrome found after meningococcal conjugate vaccination in two large cohort studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012;21(12):1359-1360.
4. Centers for Disease Control and Prevention’s Immunization Safety Office Scientific Agenda Immunization Safety Office, Division of Healthcare Quality Promotion National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases , February 2011

#### **F . 研究発表**

- 1) 論文発表  
なし
- 2) 学会発表  
なし