

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

予防接種後副反応（有害事象）サーベイランスシステムの構築に関する研究

研究分担者 多屋 馨子 国立感染症研究所 感染症疫学センター 第三室 室長

研究要旨：平成 25 年 4 月から予防接種法に基づいて予防接種後副反応（有害事象）報告が医師に義務づけられた。報告義務のある症状がワクチン毎に定められ、医療機関から厚生労働省に FAX で送信されることとなった。また、平成 26 年 11 月 25 日からは独立行政法人医薬品医療機器総合機構に報告先が変更された。報告された副反応（有害事象）は、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で審議されるが、国立感染症研究所では厚生労働省・独立行政法人医薬品医療機器総合機構と協力・連携して副反応（有害事象）情報を解析している。国立感染症研究所では、感染症疫学センターと品質保証・管理部が中心となって、業務委員会で定期的に集計解析結果を発表し、ワクチン製剤担当の職員と情報を共有すると共に、報告に集積があったワクチンの品質について検討を行っている。しかし、手書きの報告書の確認には困難な部分も多く、集計・解析を手作業で行っていることから迅速性という点でも限界がある。予防接種後副反応（有害事象）の異常な集積や普段と異なる報告、重篤な報告を見逃さないためにも、迅速に集計して、アラートを発出するシステムの開発が喫緊の課題である。感染研はワクチンに関する専門家集団として、ワクチンの安全性を評価し、国民への適切な情報提供が期待されている。将来的には予防接種後副反応（有害事象）サーベイランス（Vaccine Adverse Event Reporting System: VAERS-Japan）を今以上に充実させ、継続的に安全性を評価するしくみの構築が重要である。

A . 研究目的

予防接種法に基づいて実施されている予防接種後副反応(有害事象)報告を迅速かつ適切に集計して解析し、アラートを発出できるしくみの開発を目的とする。

B . 研究方法

厚生労働省(平成 26 年 11 月 25 日から独立行政法人医薬品医療機器総合機構)に報告された予防接種後副反応(有害事象)報告を感染症疫学センターならびに品質保証・管理部で集計

解析し、国立感染症研究所の業務委員会で報告するとともに、厚生労働省や独立行政法人医薬品医療機器総合機構と連携して、より良いサーベイランスシステムの構築について検討した。

C . 研究結果

ワクチンの安全性を確認するために必要な集計・解析方法を提案し、実践した。

1) 届けられた副反応(有害事象)報告(参考資料)について、カテゴリー分けをして集計し

た。

【カテゴリーは下記に示す通り】

- 0：任意接種
- 1：定期接種：予防接種法に基づく報告義務がない症状で、「その他の反応」にも該当しない場合
- 2：定期接種：予防接種法に基づく報告義務がない症状で、
 - ◇入院あるいは死亡の場合
 - ◇報告書の a～w に該当する症状の場合
- 2：定期接種：予防接種法に基づく報告義務がある症状で、
 - ◇接種からの期間が報告基準に合致しない場合
- 3：定期接種：予防接種法に基づく報告義務がある症状で、
 - ◇接種からの期間も報告基準に合致する場合

2) ロット毎に 10 万出荷数あたりの副反応(有害事象)報告頻度を計算し、副反応(有害事象)報告がなされたロットに集積がないかを確認した。

(ア) ワクチンロット毎に報告頻度を計算した結果、ワクチンの種類毎に報告頻度が異なっていた。

(イ) 最も多かったのが BCG で、次いで HPV ワクチンが続いた。

(ウ) 平成 26 年 10 月に 23 価肺炎球菌多糖体ワクチン(PPSV23)と水痘ワクチンが定期接種化されたが、PPSV23 の副反応(有害事象)報告頻度は、平成 26 年 10 月以降、急激に増加した。

(エ) インフルエンザワクチン接種後の報告は被接種者数を反映して多かったが、ロット毎の集積は見られなかった。

3) 近年、小児の予防接種に際しては、複数ワ

クチンの同時接種を実施する頻度が高くなっていることから、同時接種と単独接種にわけて検討する必要が発生した。また、平成 26 年 10 月からはインフルエンザワクチンと PPSV23 の同時接種の頻度が増加していた。HPV ワクチン接種後の症状をフォローする依頼が厚生労働省から通知されたことから、副反応(有害事象)報告が増加した。特に、疼痛または運動障害を中心とする多様な症状に関する報告が増加していた。同時接種の場合、どのワクチンによって副反応(有害事象)が発生したかの区別は不可能で、A+B+C のワクチンを同時に接種した場合、それを D ワクチンとして集計していく必要がある。ただし、パターンが多岐にわたっていて、場合分けが極めて困難であったことから、下記のワクチンを含む同時接種については、ワクチンの性質上まとめて考えることが望ましいと考え、集計方法を工夫した。

(ア) BCG を含む同時接種

(イ) MMRV を含む同時接種

(ウ) DPT を含む同時接種

(エ) Hib・PCV を含む同時接種

(オ) 日本脳炎を含む同時接種

(カ) PPSV23 を含む同時接種

4) 副反応(有害事象)報告が多かったロットについては、報告された症状について検討するために、ロット毎に集計して、集計表は症状を確認しやすいような工夫を実施した。

5) 入院、死亡についてはすぐに確認できるように、集計表の記載方法を工夫した。

6) ワクチン毎・報告された症状毎に報告時期に集積がないかの確認をした。また、法律に基づいて報告義務がある症状については、その報告トレンドがわかるような集計法を構築した。

7) 接種月毎の副反応報告頻度を作図することで、接種の時期に集積が見られないかについて検討した。HPV ワクチンについては、定期接種化前で、ワクチン接種等緊急促進事業が終了する直前の駆け込み接種が多かったことから、接種月に集積が認められた。

D. 考察

予防接種後副反応(有害事象)報告をサーベイランスするためには、様々な集計・解析法が必要である。年間 1000 件を越える副反応(有害事象)を確認するためには、トレンドの把握が容易で、異常の集積が確認しやすい方法を構築する必要がある。

迅速かつ効率的に解析するためには、報告が電子媒体で送付されるようになることが望まれるが、現状の FAX 送信では、紙媒体が限界である。しかし現状の手書きを活字体に変更し、報告書を記載する際に、入力チェック機能が搭載された記載システムを導入することで、必須情報の漏れがなく、かつ正しい情報の報告が得られる。また受け取り後も自動読み取りシステムの導入などにより、電子化が容易になることが期待される。

また、副反応(有害事象)の集積が起きていることを探知するためには、報告頻度のベースラインを明確にする必要があり、それはこれまでの報告で算出して、迅速アラートシステムの構築に役立てる必要がある。

副反応(有害事象)報告の集積が認められた場合は、ロット情報を確認して、製品の品質として特記事項がないかの確認が必要となる。これらの情報解析を継続することで、国民の安心・安全に繋げるとともに、より副反応の少ないワクチンの開発に繋げていくことが可能である。

今後は手作業ではない集計解析アプリケー

ションの構築と実践が期待される。また、将来マイナンバー法が実現した場合は、被接種者数がリアルタイムに把握できる方法を構築し、実際の被接種者数を分母にして、副反応頻度の計算ができるように工夫し、接種率の迅速把握に加えて、副反応(有害事象)発現率の迅速把握システムの構築が望まれる。

最終的には e-TAX などで行われているような、個人情報のセキュリティ管理を確立した予防接種後副反応(有害事象)報告システムの電子化を実現させることで、一層の迅速化・効率化に繋がることが期待される。

E. 結論

予防接種後副反応(有害事象)報告の集計・解析方法を充実させて、迅速な異常の探知と、その後の解析に繋げるしくみの構築が必要である。

迅速かつ適切な解析と情報提供は安全なワクチン開発に資するとともに、国民の安心・安全に寄与する。副反応(有害事象)報告が行いやすいしくみの構築、迅速に集計解析するアプリケーションの構築、速やかな情報発信が重要である。

現在実施している副反応(有害事象)報告解析を更に充実させて、集計・解析のノウハウをいかして、電子化された報告・解析方法を確立することが重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表(著書を含む)

1) 多屋馨子: 副反応に対する情報収集と迅速な対応. チャイルドヘルス. 17(9): 611-614, 2014.

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

なし

3. その他

2. 実用新案登録

なし

(参考資料) 予防接種後副反応(有害事象) 報告内容

対象疾病	症 状	発症までの 特 間	左記の「その他の反応」を選択した場合の症状
ジフテリア 百日せき 急性灰白髄炎 破傷風	1 アナフィラキシー	4時間	左記の「その他の反応」を選択した場合 a 無呼吸 b 気管支けいれん c 急性散在性脳脊髄炎(ADEM) d 多発性硬化症 e 脳炎・脳症 f 脊髄炎 g けいれん h ギラン・バレー症候群 i 視神経炎 j 顔面神経麻痺 k 末梢神経障害 l 知覚異常 m 血小板減少性紫斑病 n 血管炎 o 肝機能障害 p ネフローゼ症候群 q 喘息発作 r 間質性肺炎 s 皮膚粘膜眼症候群 t ぶどう膜炎 u 関節炎 v 蜂巣炎 w 血管迷走神経反射 x u~w以外の場合は前頁の「症状名」に記載
	2 脳炎・脳症	28日	
	3 けいれん	7日	
	4 血小板減少性紫斑病	28日	
	5 その他の反応	—	
麻しん 風しん	1 アナフィラキシー	4時間	
	2 急性散在性脳脊髄炎(ADEM)	28日	
	3 脳炎・脳症	28日	
	4 けいれん	21日	
	5 血小板減少性紫斑病	28日	
	6 その他の反応	—	
日本脳炎	1 アナフィラキシー	4時間	
	2 急性散在性脳脊髄炎(ADEM)	28日	
	3 脳炎・脳症	28日	
	4 けいれん	7日	
	5 血小板減少性紫斑病	28日	
	6 その他の反応	—	
結核(BCG)	1 アナフィラキシー	4時間	
	2 全身播種性BCG感染症	1年	
	3 BCG骨炎(骨髄炎、骨膜炎)	2年	
	4 皮膚結核様病変	3か月	
	5 化膿性リンパ節炎	4か月	
	6 その他の反応	—	
Hib感染症 小児の肺炎球菌感染症	1 アナフィラキシー	4時間	
	2 けいれん	7日	
	3 血小板減少性紫斑病	28日	
	4 その他の反応	—	
ヒトパピローマウイルス 感染症	1 アナフィラキシー	4時間	
	2 急性散在性脳脊髄炎(ADEM)	28日	
	3 ギラン・バレー症候群	28日	
	4 血小板減少性紫斑病	28日	
	5 血管迷走神経反射 <small>(心拍数55%)</small>	30分	
	6 疼痛又は運動障害を中心とする多様な症状	—	
	7 その他の反応	—	
水痘	1 アナフィラキシー	4時間	
	2 血小板減少性紫斑病	28日	
	3 その他の反応	—	
インフルエンザ	1 アナフィラキシー	4時間	
	2 急性散在性脳脊髄炎(ADEM)	28日	
	3 脳炎・脳症	28日	
	4 けいれん	7日	
	5 ギラン・バレー症候群	28日	
	6 血小板減少性紫斑病	28日	
	7 血管炎	28日	
	8 肝機能障害	28日	
	9 ネフローゼ症候群	28日	
	10 喘息発作	24時間	
	11 間質性肺炎	28日	
	12 皮膚粘膜眼症候群	28日	
	13 その他の反応	—	
高齢者の肺炎球菌感染症	1 アナフィラキシー	4時間	
	2 ギラン・バレー症候群	28日	
	3 血小板減少性紫斑病	28日	
	4 蜂巣炎(これに類する症状であって、上腕から前腕に及ぶものを含む。)	7日	
	5 その他の反応	—	

報告基準(該当するものの番号に「○」を記入)