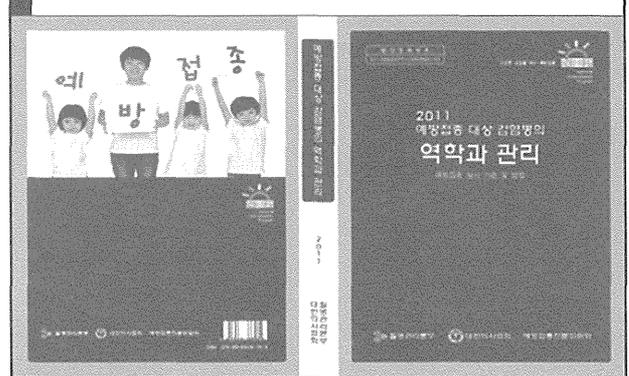


## National Immunization Program

종류	종류명	대상연령	접종시기	접종횟수	비고
예방접종	BCG	출생	출생	1회	결핵 예방
예방접종	DTaP	12개월	12개월	1회	백신 예방
예방접종	MMR	12개월	12개월	1회	홍역 예방
예방접종	MMR2	18개월	18개월	1회	홍역 예방
예방접종	MMR3	4~5세	4~5세	1회	홍역 예방
예방접종	MMR4	11~12세	11~12세	1회	홍역 예방
예방접종	MMR5	15~16세	15~16세	1회	홍역 예방
예방접종	MMR6	19~20세	19~20세	1회	홍역 예방
예방접종	MMR7	23~24세	23~24세	1회	홍역 예방
예방접종	MMR8	27~28세	27~28세	1회	홍역 예방
예방접종	MMR9	31~32세	31~32세	1회	홍역 예방
예방접종	MMR10	35~36세	35~36세	1회	홍역 예방
예방접종	MMR11	39~40세	39~40세	1회	홍역 예방
예방접종	MMR12	43~44세	43~44세	1회	홍역 예방
예방접종	MMR13	47~48세	47~48세	1회	홍역 예방
예방접종	MMR14	51~52세	51~52세	1회	홍역 예방
예방접종	MMR15	55~56세	55~56세	1회	홍역 예방
예방접종	MMR16	59~60세	59~60세	1회	홍역 예방
예방접종	MMR17	63~64세	63~64세	1회	홍역 예방
예방접종	MMR18	67~68세	67~68세	1회	홍역 예방
예방접종	MMR19	71~72세	71~72세	1회	홍역 예방
예방접종	MMR20	75~76세	75~76세	1회	홍역 예방
예방접종	MMR21	79~80세	79~80세	1회	홍역 예방
예방접종	MMR22	83~84세	83~84세	1회	홍역 예방
예방접종	MMR23	87~88세	87~88세	1회	홍역 예방
예방접종	MMR24	91~92세	91~92세	1회	홍역 예방
예방접종	MMR25	95~96세	95~96세	1회	홍역 예방
예방접종	MMR26	99~100세	99~100세	1회	홍역 예방

## Epidemiology and Prevention of VPDs



## Main Program (1)

- ◆ NIP through Public Health Center
  - Support the vaccine expenses (50% National, 50% Local government budget)
- ◆ Expanded National Immunization Program
- ◆ Measles Elimination Program
  - School entry requirement of certification (on 2<sup>nd</sup> MMR vaccination)



## Main Program (2)

- ◆ Hepatitis B Perinatal Transmission Prevention
- ◆ AEFI (Adverse Effect Following Immunization) Management
- ◆ Immunization Registry

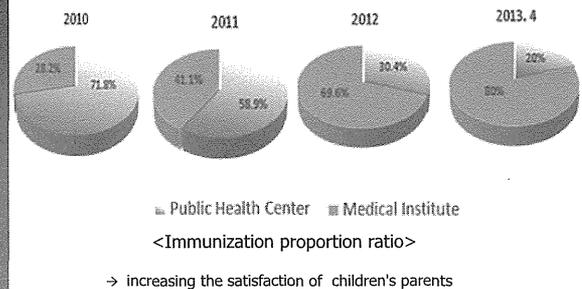


## Expanded NIP

- ◆ Before
  - Public health centers : NIP vaccine only, free -of charge
  - Private clinics : NIP + others, vaccination cost
- ◆ Expanded NIP program
  - Target: children ~ 12yrs
  - 7,100 collaborative private clinics
  - 13 NIP vaccines
  - Support of vaccine cost and administration fee by government



## Expanded NIP



### National Immunization coverage the immunization coverage at the 3 years old by year

Classification	2011	2012	2013
BCG	98.8	99.7	99.8
HepB (1 <sup>st</sup> )	99.0	99.6	99.9
HepB (2 <sup>nd</sup> )	99.3	99.7	99.8
HepB (3 <sup>rd</sup> )	98.7	99.0	98.4
DTaP (1 <sup>st</sup> )	99.6	99.8	99.9
DTaP (2 <sup>nd</sup> )	99.5	99.8	99.9
DTaP (3 <sup>rd</sup> )	99.1	99.6	99.6
DTaP (4 <sup>th</sup> )	93.5	93.9	96.8
IPV (1 <sup>st</sup> )	99.4	99.6	99.9
IPV (2 <sup>nd</sup> )	99.3	99.4	99.9
IPV (3 <sup>rd</sup> )	98.4	98.8	99.4
MMR	99.2	99.4	99.6
Varicella	97.7	97.8	98.7
JE (1 <sup>st</sup> )	97.9	98.9	99.4
JE (2 <sup>nd</sup> )	95.9	96.8	97.4
JE (3 <sup>rd</sup> )	90.7	90.8	

### School Entry Requirement Program

	Subjects	Vaccines	
Stage 1	Elementary school students	Vaccines for aged 4 -6y	DTaP, IPV, HepB, JEV, 2012
Stage 2	Middle school students	Vaccines for aged 11 -12y	JEV, Td/Tdap
Stage 3	Kindergarten or child day care centers	Age appropriate vaccines	BCG, DTaP, HepB, IPV, MMR, JEV, Varicella

한겨레 21  
신발처럼 흥역을 잡아라

외수막걸  
나온다

함께 맞은 6명  
뒤늦게 또 발작

국립산림과학원

### Measles elimination Program

- ◆ The 5-year plan to eliminate measles (2001)
  - Conduct an MR catch-up campaign for 8 to 16 years of age (only in the Western Pacific Region)
  - School entry requirement of certification (on 2<sup>nd</sup> MMR vaccination)
  - Strengthen laboratory and case surveillance activities
- ◆ Declaration of Measles Elimination (2006)
- ◆ Verification of Measles Elimination (2014)
  - Interruption of endemic virus (=36mo)
  - High quality surveillance system
  - High MCV coverage rate
  - Solid National Immunization Programme
  - Genotypic evidence of interruption of endemic virus

GUIDELINES ON VERIFICATION OF MEASLES ELIMINATION

Four Western Pacific countries and seeds are the first in their Region to be measles-free

WHO

### Measles elimination Program

Certificate of Verification

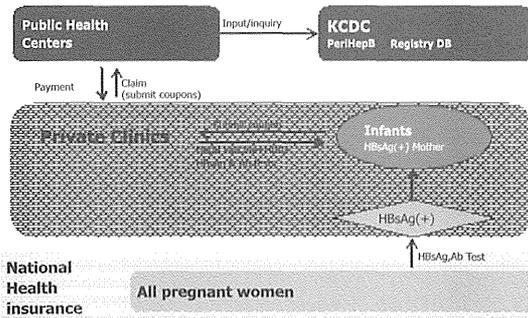
Republic of Korea

Ministry of Health and Welfare

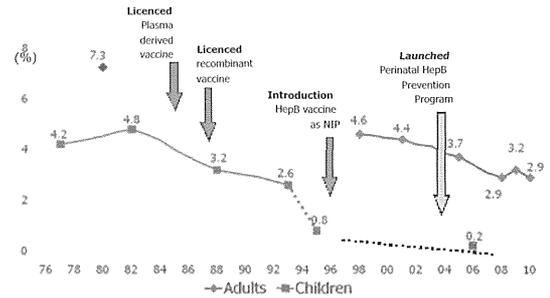
### Perinatal HepB Prevention Program

- ◆ Launched in July 2002
- ◆ Provide
  - Birth dose HepB + HBIG at birth
  - Two doses of HepB vaccine (1 and 6 months)
  - HBsAg & Ab test for infants (9~15 months)
- ◆ Participate
  - 253 public health centers
  - 3,500 private clinics
- ◆ Annual 2M USD
  - KCDC (50%) + Provincial Government (50%)

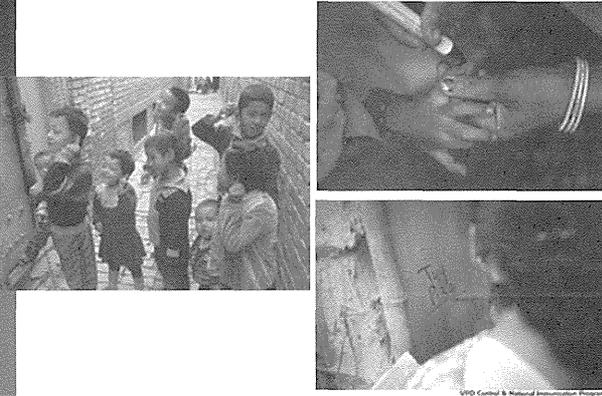
## Scheme



## HBsAg Prevalence Studies in Korea



## Immunization Registry



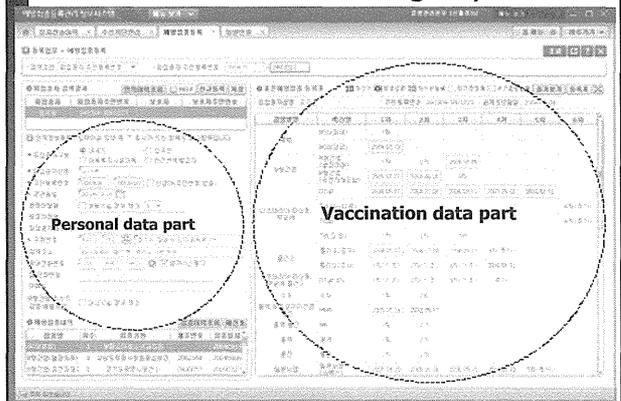
## National Immunization Registry

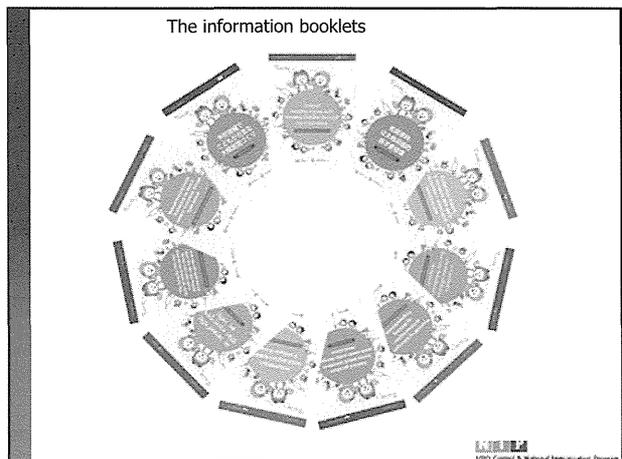
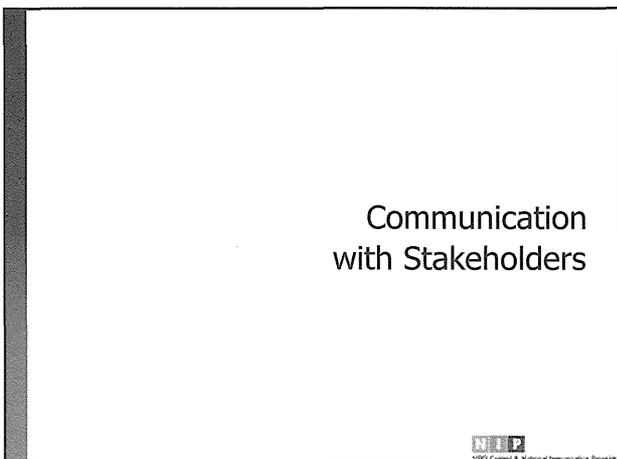
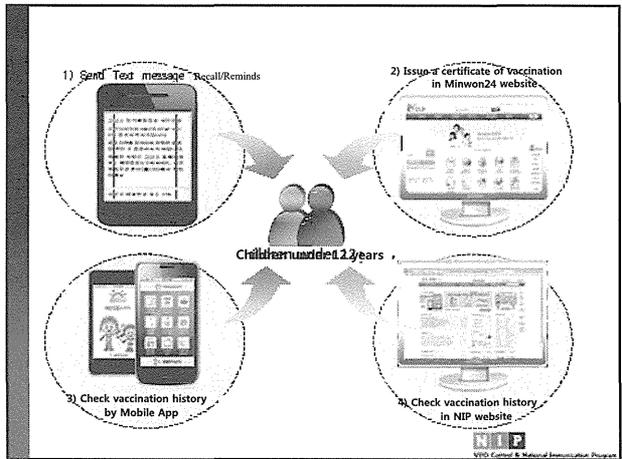
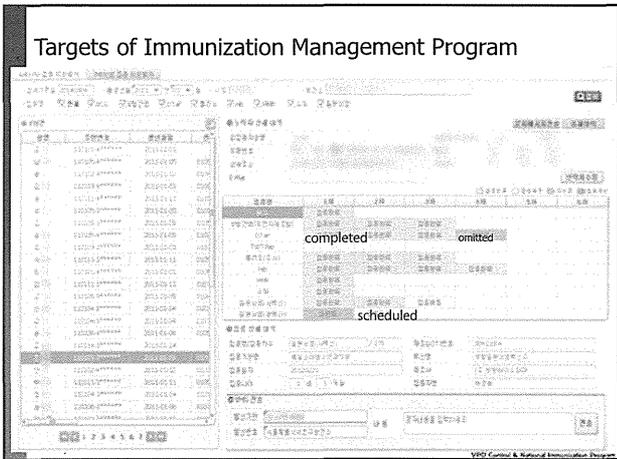
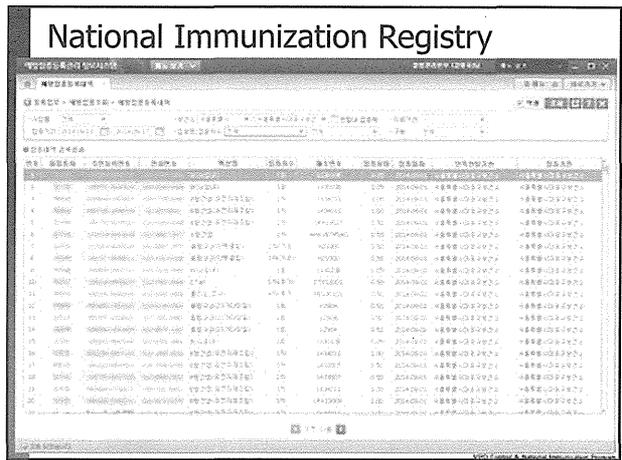
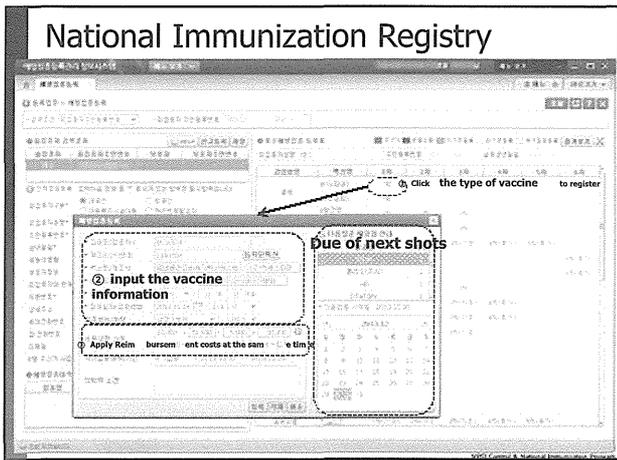
- ◆ Structure
  - Computerized, web-based systems
  - Collect and consolidate vaccination data from multiple healthcare providers
- ◆ Functions
  - Collection of individual's vaccination history
  - Generation of Recall-Remind notice
  - Issuance of Certificate of Vaccination
  - Evaluation of immunization rate
  - Prediction of outbreaks
  - Use to reimburse vaccine fee to private health care providers by local public health centers
  - Maintain data quality (accurate, complete, timely data) for no duplicable or unnecessary doses, complete immunization
- ◆ Since 2002 ~ : Web-based system
- ◆ Almost immunization doses administered by participating providers are reported in the IR

## Development of the IR System

- ◆ Initiated in 2001, system launched in 2002
- ◆ Phase 1. 2002 -2005
  - To develop a standard format of immunization record
  - To launch national immunization homepages (<http://nip.cdc.go.kr>, <http://ir.cdc.go.kr>)
  - To establish a dual back system, security system, data manage system
- ◆ Phase 2. 2006 -2009
  - To establish a consolidate DB of immunization
  - To develop a reimburse system of immunization fee
  - To enforce a data manage program

## National Immunization Registry





### Vaccine Information Statement

#### Diphtheria, Tetanus, and Pertussis (DTaP) Vaccination

This is a statement about an diphtheria, tetanus and pertussis, and the benefits and risks of the DTaP vaccination provided for your children.

**What are diphtheria, tetanus and pertussis?**  
Diphtheria, tetanus and pertussis are serious diseases that can be prevented by DTaP vaccine.

**What are diphtheria, tetanus and pertussis?**  
Diphtheria is a bacterial infection that can affect the throat, nose, and skin. It can be fatal. Tetanus is a bacterial infection that can affect the muscles and nerves. It can be fatal. Pertussis is a bacterial infection that causes whooping cough. It can be fatal.

**What are the benefits of DTaP vaccination?**  
DTaP vaccination can prevent diphtheria, tetanus and pertussis. It can also prevent complications of these diseases, such as paralysis and death.

**What are the risks of DTaP vaccination?**  
DTaP vaccination is very safe. The benefits of DTaP vaccination far outweigh the risks. The risk of serious side effects is very small.

#### DTaP Vaccine

DTaP vaccine is made from a mixture of diphtheria, tetanus and pertussis antigens. It is given in five doses. The first dose is given at 2 months of age. The second dose is given at 4 months of age. The third dose is given at 6 months of age. The fourth dose is given at 15-18 months of age. The fifth dose is given at 4-6 years of age.

**What are the possible adverse events after DTaP vaccination?**  
Most children who get DTaP vaccine do not have any side effects. Some children may have mild side effects, such as a sore arm, a fever, or a rash. These side effects usually go away on their own.

**What are the possible adverse events after DTaP vaccination?**  
Very rarely, children who get DTaP vaccine may have a severe allergic reaction. This reaction can be life-threatening. It usually happens within a few minutes to a few hours after the vaccine is given.

### Immunization Week

#### 제1회 예방접종주간 선포기념 특별이벤트

건강한 내일을 여는 예방접종  
For children for children

올해의 예방접종 주제는 '예방접종주간 선포기념 특별이벤트'입니다. 선포기념 특별이벤트는 '예방접종주간 선포기념 특별이벤트'입니다. 선포기념 특별이벤트는 '예방접종주간 선포기념 특별이벤트'입니다.

행사기간: 2011년 9월 27일(일) ~ 9월 29일(화)  
행사장소: 선포기념특별이벤트 (선포기념특별이벤트 행사)  
행사내용: 2011년 9월 27일(일) ~ 9월 29일(화)

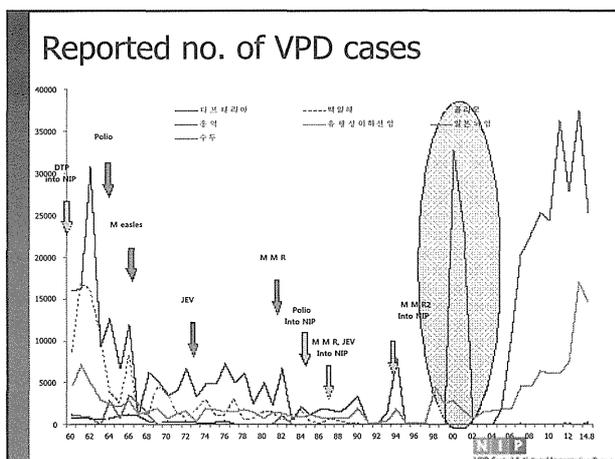
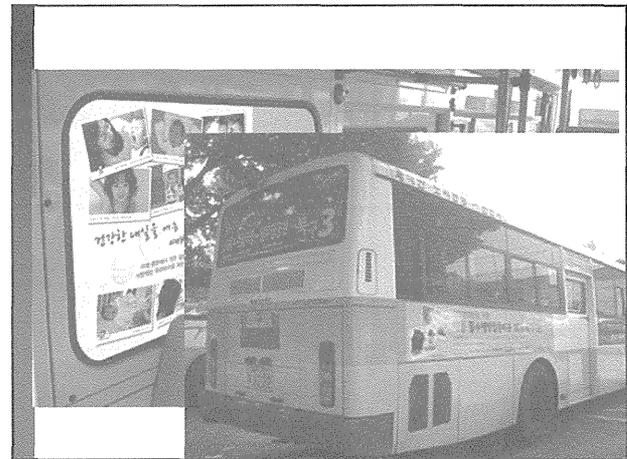
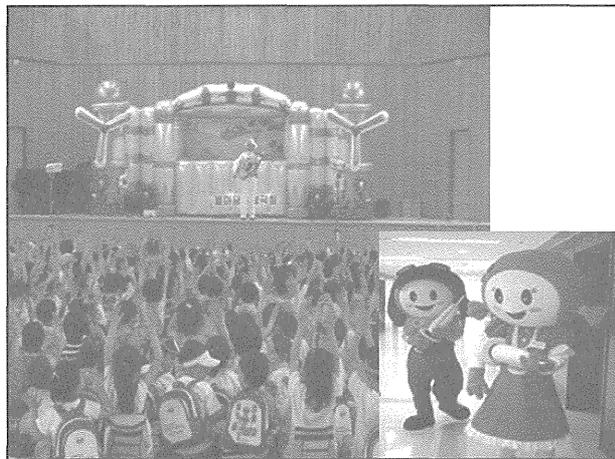
주요행사: 예방접종주간 선포기념 특별이벤트, 선포기념 특별이벤트, 선포기념 특별이벤트

#### WHO 예방접종주간 2011년 "제1회 예방접종 주간" 공동 선포

예방접종은 사랑의 표현입니다.

WHO 예방접종주간 2011년 "제1회 예방접종 주간" 공동 선포

행사기간: 2011년 9월 27일(일) ~ 9월 29일(화)  
행사장소: 선포기념특별이벤트 (선포기념특별이벤트 행사)  
행사내용: 2011년 9월 27일(일) ~ 9월 29일(화)



### Benefit of Immunization in the ROK

Disease	Maximum no. of patient in 20c	No. of patient in 2012	Reduction rate(%)
TB	179,838(1969)	38,966	-78.3
Diphtheria	1,281(1966)	0	-100.0
Pertussis	16,887(1961)	230	-98.6
Tetanus	16(1983)	17	6.3
Polio	2,003(1961)	0	-100.0
Measles	32,647(2000)	3	-99.9
Mumps	7,269(1966)	7,492	-3.1
Rubella	128(2001)	28	-78.1
JE	3,563(1966)	20	-99.4

Source: National Infectious Disease Surveillance, available at [www.cdc.go.kr](http://www.cdc.go.kr)

## Challenges

- ◆ Introduction of new vaccines into the NIP
- ◆ Ensure safety of vaccines
- ◆ Enhance the immunization registry
- ◆ Effective communication with stakeholders
- ◆ Good management of VPD outbreak & imported cases

NIP  
Vaccine Center & National Immunization Program

## Future Plan

- ◆ To expand "school entry requirement of certification" to other stages, other VPDs
  - ◆ by using the registered data on the immunization registry system
- ◆ To enhance enrollment rate of vaccination records in IR system
- ◆ To enforce national security of immunization

NIP  
Vaccine Center & National Immunization Program



e-mail: taeun.yang@gmail.com





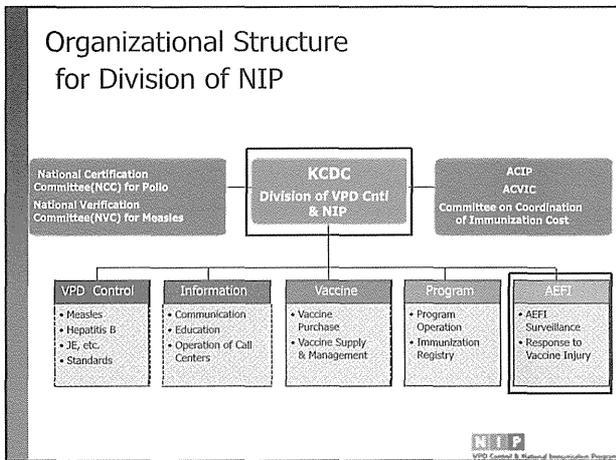
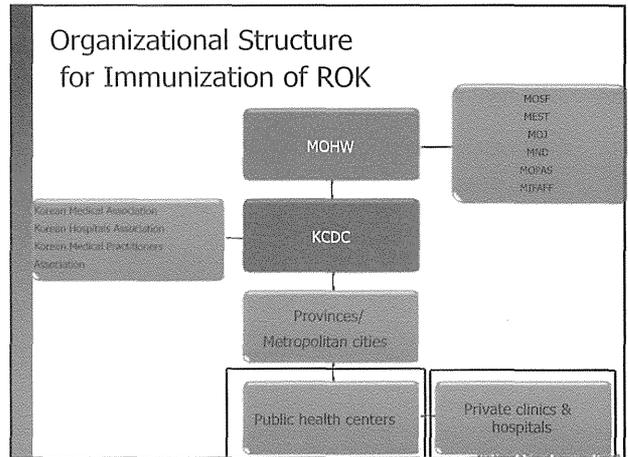
## Overview of AEFI Management

22 September 2014

Division of VPD control and NIP

Korea Centers for Disease Control and Prevention

VPD Control & National Immunization Program



### Importance of AEFI Management

**No Vaccine is Completely Safe or Completely Effective**

Monitoring and Assessment of Vaccine Adverse Events

↓

Distinguish True Vaccine Reactions from Coincidental Unrelated Events

↓

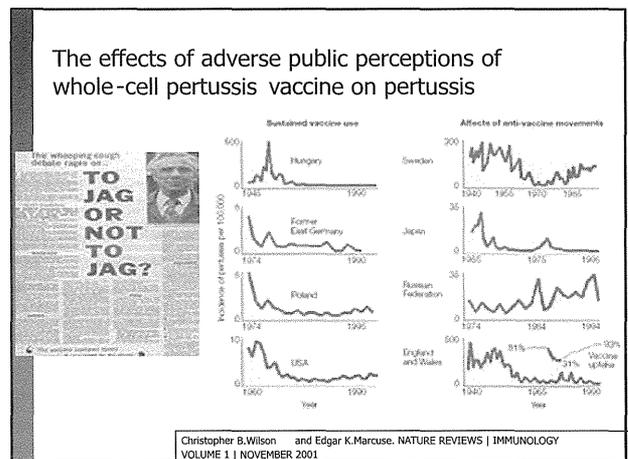
**Maintain Public Confidence on Vaccines**

NIP  
VPD Control & National Immunization Program



Figure 11 The Cow-Pock. The Cow-Pock or the Wonderful Effects of the New Inoculation! By James Galtay was published in England in 1802 by the Anti-Vaccine Society. The sitting, which shows Edward Jenner among patients in the Small-Pox and Vaccination Hospital at St. Thomas, London, suggests the transformation into cases of individuals vaccinated by Jenner. Reproduced with permission from The Wellcome Library, London.

NIP  
VPD Control & National Immunization Program



### Potential stages in the evolution of an immunization programme

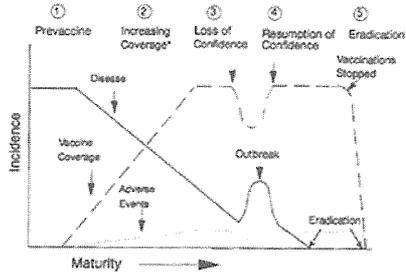


Figure 1 Potential stages in the evolution of an immunization programme, showing the dynamics of the interaction between vaccine coverage, disease incidence and incidence of vaccine adverse events

Robert T. Chen, Vaccine 1994 Volume 12 Number 6

### Background... in ROK

In 1994, 4 deaths after JE vaccination were reported



### 국제 베트남서 한국산 혼합백신 접종 유아 또 사망

베트남의 보건당국에서 10일 혼합백신 접종을 받은 유아 2명이 죽었다고 발표했다. 이 두 유아는 각각 12시간 안에 사망했다. 보건당국은 이 두 유아의 사망 원인을 조사하고 있다. 이 두 유아는 각각 12시간 안에 사망했다. 보건당국은 이 두 유아의 사망 원인을 조사하고 있다.

### Measles Death Toll Climbs in Vietnam

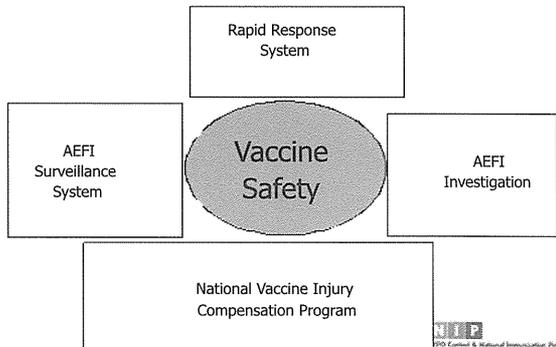
Fifteen New Deaths Reported Since Last Week



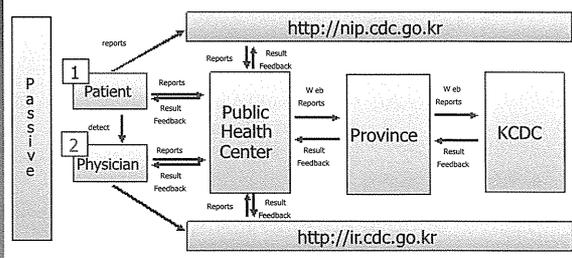
Measles patients at the National Hospital of Pediatrics in Hanoi. Also shown is the National Institute of Health & Medical Immunization Program

All Vaccine Safety Concerns ?

### Structure of Vaccine Safety Management in Korea



### The process of AEFI reporting

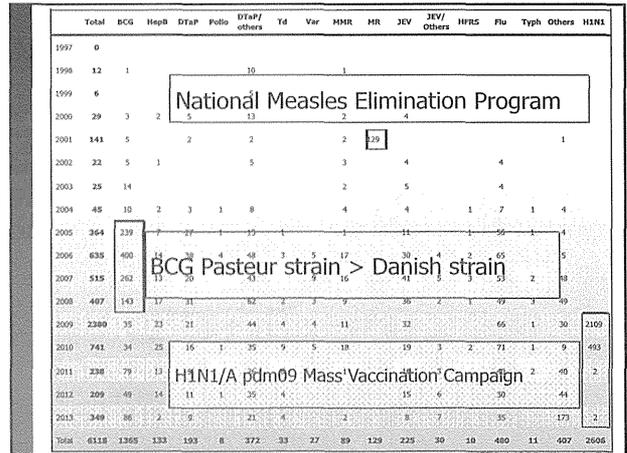


## AEFI report rate

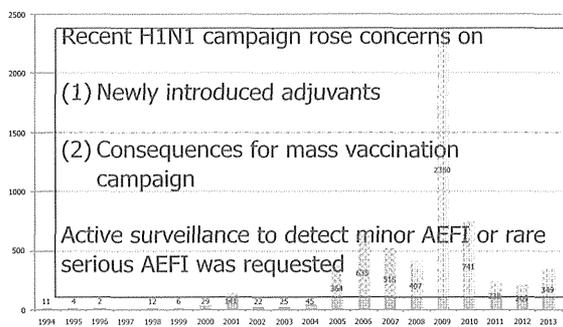
Vaccine	2012			2013		
	No. doses	Report	Rate	No. doses	Report	Rate
BCG	470,229	49	10.42	437,891	86	19.64
HepB	2,309,540	14	0.61	2,142,544	2	0.09
DTaP/Polio	3,666,010	38	1.04	3,251,750	20	0.62
MMR	1,015,602	0	0	1,049,317	2	0.19
JEV	2,202,090	15	0.68	2,137,710	8	0.37
Td/Tdap	648,126	6	0.93	599,289	6	1.00
Varicella	525,656	0	0	552,538	0	0
HFRS	169,236	0	0	134,388	0	0
Typhoid	157,537	0	0	90,692	0	0
Influenza	9,252,674	30	0.32	9,597,336	35	0.36
Others	5,722,950	57	1.00	8,672,909	190	2.19
<b>Total</b>	<b>26,139,650</b>	<b>209</b>	<b>0.80</b>	<b>28,666,364</b>	<b>349</b>	<b>1.22</b>

• Report rate: no. of report per 100,000 doses used

NIP

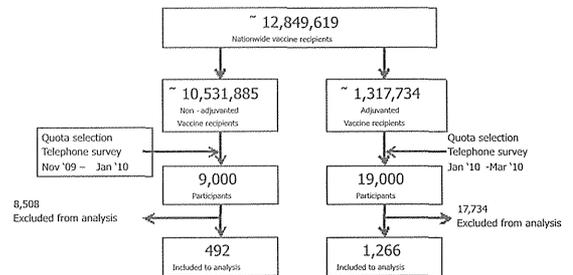


No of AEFI reported through surveillance system



NIP

## Active surveillance of AEFI against pandemic influenza H1N1 in Korea



NIP

## Summary:

### Adjuvants and vaccines were safe

#### ■ Non -adjuvanted vaccine

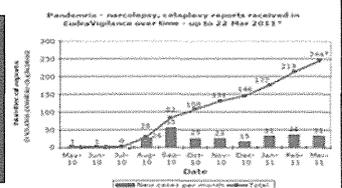
- Reported AEFI:
  - HCW (9.9%) > ESP (8.6) > School -aged (6.1%) > Pregnant women (4.5%) > Preschoolers (4.0%) > Children below 3 (1.95%)
- Types of AEFI: Systemic (4.0%) > Local (1.8%)
  - Local: Pain > Redness > Induration
  - Systemic: GW (2.0%) > HA (1.9%) > ..

#### ■ Adjuvanted vaccine

- Reported AEFI:
  - By age: 19 -49 (9.1%) > 50 -64 (7.2%) > 65 and above (3.43%)
  - By health status: Chronic illness (8.9%) > Healthy (5.9%)
- Types of AEFI: Systemic (4.0%) > Local (3.2%)
  - Local: Pain > Induration > Redness
  - Systemic: GW (2.3%) > Myalgia (1.9%) > ..

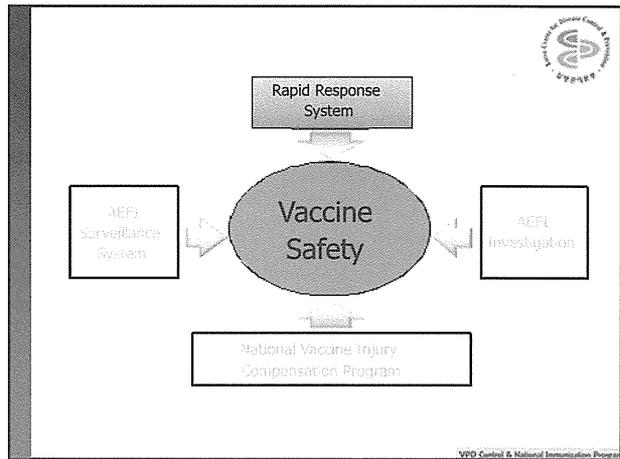
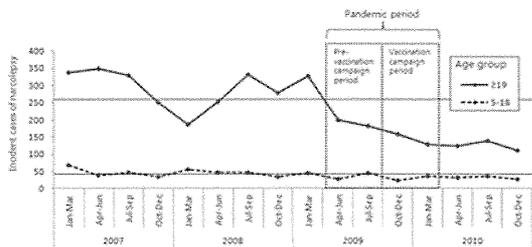
NIP

## Concerns on AS03 adjuvanted vaccine and narcolepsy in Europe



NIP

Korea used MF59 -adjuvants; and seems to have no association with increase in narcolepsy



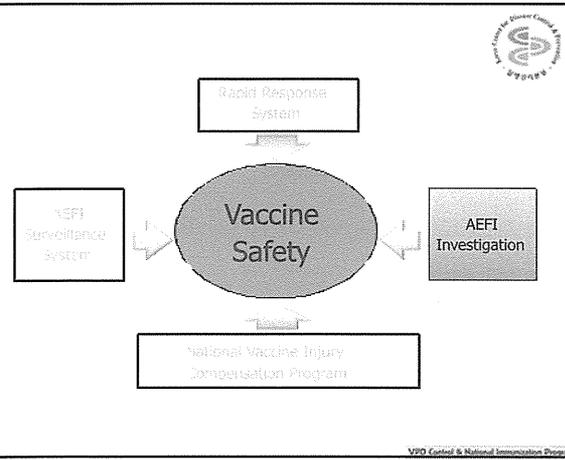
### Rapid response team

- ☑ Rapid response team for serious AEFI was established in 2000
- ☑ Composition
  - DG from Korea CDC and Korea FDA
  - Chairperson of KACVIC
  - Experts of AEFI (pediatrician, vaccinology )
  - Forensic doctor (from National Forensic Service)
- ☑ Responsibilities
  - Initial response to any serious AEFI reported such as death
  - Decision on whether or not usage of specific vaccine lot should be banned temporarily
  - Directions for further activities

### Rapid response team

- ☑ Meeting at any time of serious AEFI reported to KCDC
- ☑ Usually through call conference

	'00	'01	'02	'03	'04	'05	'06	'07	'08	'09	'10	'11	'12	'13	Total
AEFI	29	141	22	25	45	364	635	515	407	2380	741	238	209	349	6,100
Death	13	5	5	1	12	7	1	8	10	17	9	3	6	6	103
RR	5	1	2	1	12	6	1	7	11	21	6	3	8	11	95



### AEFI investigation team

- ☑ When serious AEFI reported & prior to vaccine injury compensation
- ☑ **1 Central & 17 Provincial AEFI investigation team**
- ☑ Composition
  - Public officer
  - EIS officer
  - Medical doctors & other experts
- ☑ Contents of AEFI investigation
  - Any former research or case report of similar cases
  - Complement of relevant medical records & accounts from pts
  - Vaccine used
  - Other vaccinee of same vaccine lot

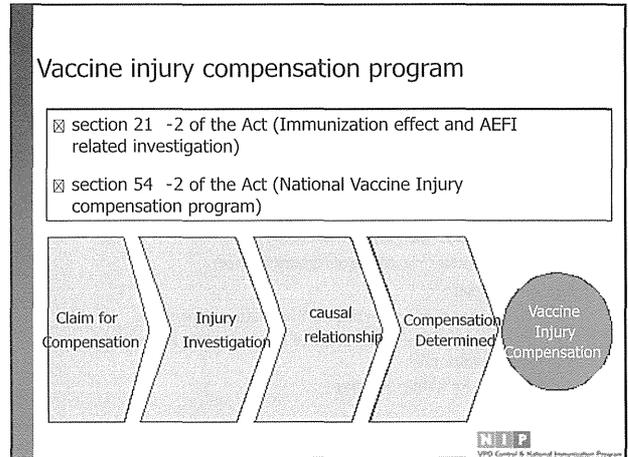
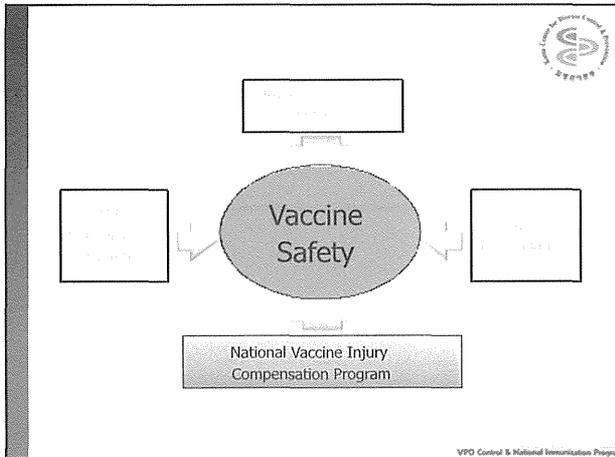
**예방접종 후 이상반응 역학조사서**

<b>1. 조사대상</b>	
1.1 조사대상	00시 예방접종 후 이상반응 역학조사서 - 000학번 조사서 - 주소: 000 000 000 000
1.2 조사대상	
<b>2. 예방접종</b>	
2.1 예방접종부위	예방접종부위: 경구 <input type="checkbox"/> 피하 <input type="checkbox"/> 근육 <input type="checkbox"/> 정맥 <input type="checkbox"/> 예방접종종류: 1회 1회용 용기가 사용: <input type="checkbox"/> 용 <input type="checkbox"/> 병용 후 접종: <input type="checkbox"/> 주 <input type="checkbox"/> 병용 후 정액사정 사용: <input type="checkbox"/> 주 <input type="checkbox"/> 병용 후 세정된 용기: <input type="checkbox"/> 주 <input type="checkbox"/> 세정된 용기 사용: <input type="checkbox"/> 주 <input type="checkbox"/>
2.2 예방접종 의료인 및 접종처	접종 의료인: <input type="checkbox"/> 의사 <input type="checkbox"/> 의사주임원 <input type="checkbox"/> 의사 접종처: <input type="checkbox"/> 보건소 <input type="checkbox"/> 예방접종센터 <input type="checkbox"/> 기타
2.3 예방접종비용 (의료비+기타비용)	비용: <input type="checkbox"/> 원 * 의료비: 예방접종비용 + 예방접종비용 * 기타비용: 기타비용 (비용 부담부담금) (비용 부담부담금) (비용 부담부담금) (비용 부담부담금) * 비용 부담부담금: 예방접종비용 부담부담금 (비용 부담부담금) (비용 부담부담금) (비용 부담부담금)

NIP  
VPI Control & National Immunization Program

1. AEFI 발생 일시	발생 일시	→ Description of AEFI
2. 예방접종	예방접종종류 - 접종부위 - 접종시기 - 접종량 - 접종방법 - 접종기관	→ Prior medical history
3. 검사 결과	검사 결과	→ Results of tests
4. 면담	면담 - 면담 대상 - 면담 일시 - 면담 장소	→ Interviews
5. 예방접종	예방접종종류 - 접종부위 - 접종시기 - 접종량 - 접종방법 - 접종기관	→ Other vaccinees
6. 예방접종	예방접종종류 - 접종부위 - 접종시기 - 접종량 - 접종방법 - 접종기관	→ Info on vaccine used
7. 관련 연구	관련 연구 - 연구명 - 연구기관 - 연구기간 - 연구결과 - 연구의 의의	→ Relevant research
8. 결론	결론	→ Initial conclusion

NIP  
VPI Control & National Immunization Program



- Conditions of compensation claim**
- ☑ Patients or their guardians can file for compensation if
    - **AEFI related with NIP vaccines**
    - **Cost >300,000won (out -of-pocket expenses)**
    - **Within 5 years of AEFI**
  - ☑ Once compensated, 5 more chance of additional compensation for the costs arising from the same condition
  - ☑ Once discarded, 1 more chance of appeal
- NIP  
VPI Control & National Immunization Program

- Korea Advisory Committee on Vaccine Injury Compensation**
- ☑ A sub -committee for the investigation of vaccine related injuries was established in 1995
  - ☑ Separated from KACIP to become KACVIC in 2003
  - ☑ Committee members are appointed to 2 -year terms, so a new committee is formed every 2 year
- NIP  
VPI Control & National Immunization Program

## KACVIC

- ◆ Korea Advisory Committee on Vaccine Injury Compensation
- ◆ 4 times/year
- ◆ Final decision on causal relationship of AEFI & compensation
- ◆ Composition
  - Experts of AEFI & vaccine
  - Forensic doctors of NFS & faculty
  - Lawyer with medical expertise
  - Experts of pharmacoepidemiology



## Causality Assessment criteria

1) Definitely related, definite	Clinical event with a plausible time period following vaccination, and which cannot be explained by concurrent disease or other drugs or other chemicals and it is known adverse event
2) Probably related, probable	Clinical event with a reasonable time period following vaccination, and is unlikely to be attributed to concurrent disease or other drugs or other chemicals



## Causality Assessment criteria

3) Possibly related, possible	Clinical event with a reasonable time period following vaccination, but which could also be explained by concurrent disease or other drugs or other chemicals
4) Probably not related, unlike	Clinical event without a reasonable time period following vaccination, but which could plausibly be explained by underlying disease or other drugs or other chemicals
5) Definitely, not related	Clinical event without evidence of vaccination or without a reasonable time period following vaccination or which can be explained by underlying disease or other drugs or other chemicals



## Vaccine Associated Injuries: 1995-2013

- ◆ Injuries Reported: 6,135cases
- ◆ Injuries Claimed: 670 cases ( Claim Rate : 10.9 %)
- ◆ Injuries Compensated: 386 cases ( Comp - rate : 57.6 %)
  - Death : 11 / 29 cases (37.9% )
  - Disabled : 13 / 16 cases (81.2% )
  - Vaccine induced: one case of VAPP
  - Economic burden: annually \$ 500 thousand(Government)
- ❖ Causality Assessment for individual vaccines is very difficult



## Risk Communication

- ◆ Provision of information, advocacy for national program, generation of partnership
- ◆ Operation of Immunization Registry program
- ◆ Operation of immunization -related website
  - For medical personnel : <http://ir.cdc.go.kr>
  - For the public : <http://nip.cdc.go.kr>
- ◆ Development of application program for smart -phone users
- ◆ Provision of education program for medical personnel



## Way forward...!

- ◆ Korean public is relatively positive toward immunization
- ◆ Timely investigation is needed whenever serious AEFI occurs
- ◆ Sometimes it is very difficult to determine causality even after comprehensive investigation or autopsy
- ◆ Good management of AEFI will maintain high immunization coverage and elimination of VPDs



予防接種後副反応とワクチン品質の関連性調査に関する研究  
（ワクチンの品質と副反応の関係についての検討）

担当責任者 落合 雅樹 国立感染症研究所 品質保証・管理部 室長  
研究協力者 内藤誠之郎 国立感染症研究所 品質保証・管理部 主任研究官  
藤田賢太郎 国立感染症研究所 品質保証・管理部 主任研究官

研究要旨

予防接種後に発生した副作用（有害事象）等として、平成25年度に企業から報告された血小板減少性紫斑病の症例に関する情報を整理し、血小板減少性紫斑病が発生した症例に見られるワクチン側に共通した因子があるか解析した。本研究で対象とした報告からは、特定のワクチンあるいはワクチンロットへの異常な集積は認められなかったが、予防接種後の血小板減少性紫斑病等の重篤な副反応の発生を速やかに検出し、その発生頻度を解析するためには、接種ワクチンや接種者数等の状況を迅速かつ正確に把握するための制度の導入が不可欠と考えられた。

A. 研究目的

予防接種後の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り、十分な評価がされていない。予防接種後副反応報告等から得られる臨床的な情報とワクチンの品質に係る情報をリンクして解析し、予防接種後副反応とワクチン品質の関連性を検討する。

小児の急性血小板減少性紫斑病は、ウイルス感染や予防接種を先行事象として有する場合が多く、血小板膜蛋白に対する自己抗体が発現し、血小板減少をきたす疾患であるが、病因は不明であり、抗体産生機序は明らかにされていないことから、予防接種後に発生した血小板減少性紫斑病の報告症例に関する情報を様々な観点から整理した。血小板減少性紫斑病等の重篤な副反応とワクチンの関連性の評価において、ワクチンの品質に係る情報と共に総合的な解析を行うことにより、副反応への関与が疑われるリスク因子が明らかになれば、ワクチンの安全性に関するアセスメントが可能となり、より安全なワクチンの開発に繋がることが期待される。

B. 研究方法

平成25年度に企業から報告された予防接種後の血小板減少性紫斑病の症例を対象とし解析を行った。症例は、副作用／有害事象名に血小板減少又は紫斑を含む症例を抽出し、血小板減少を伴わない紫斑の症例は本研究の解析から除外した。上記症例に該当する報告は、平成25年度に67件であった。同時接種による同一症例に対する重複報告が含まれるため、症例数としては47例であった。このうち1例の報告は、予

防接種（ワクチン）との因果関係が否定され報告対象外とされていたため、解析対象から除外した。したがって本研究では、平成25年度に報告があった予防接種後の血小板減少性紫斑病の46症例を対象とし、性別、年齢、末梢血小板数、同時接種の有無、接種ワクチン等、種々の情報を整理し、症状の発生との関連性が疑われる因子が見られるか解析を行った。また、医療機関から予防接種後副反応報告書等が提出されていることが確認できた症例については、医療機関報告からの報告書も確認した。本研究の対象とした46症例のうち、約3分の2の31症例（67%）が医療機関により報告されていることが確認できた。

（倫理面への配慮）

本研究では個人情報扱わないため、倫理上とくに問題となることはない。

C. 研究結果

平成25年度に報告があった症例のうち、予防接種後副反応報告の血小板減少性紫斑病（ITP）の報告基準「ワクチン接種後、28日以内の発生」に該当する報告は41例（89%）、28日を超える報告は3例（7%）、不明の報告は2例（4%）であった（図1）。入院の有無に関しては、入院ありが41例（89%）、入院なしが3例（7%）、不明が2例（4%）であった（図2）。本研究班で作成した症例定義の末梢血小板数（最低値）のレベルは、1万/μL未満（レベル3）が26例（57%）、1万/μL以上5万/μL未満（レベル2）が11例（24%）、5万/μL以上10万/μL以下（レベル1）が1例（2%）、10万/μL超が1例（2%：入院時の検査値のみ記載あり）、不明が6例（13%）、その他が1例（2%：ITP合併妊

婦の症例)であった(図3)。性別は、男性が23例(50%)、女性が22例(48%)、不明が1例(2%)であった(図4)。年齢群に関しては、0歳が16例、1歳が15例、2歳が1例、3歳が2例、5-9歳が2例、10歳代が1例、20歳代が3例、50歳代が1例、70歳代が3例、80歳以上が1例、不明が1例であった(図5-1)。同時接種の有無に関しては、同時接種ありが14例(30%)、同時接種なしが32例(70%)であった(図6-1)。接種ワクチンとしては、インフルエンザワクチンの単独接種が6例、肺炎球菌結合型ワクチン(PCV:7価及び13価ワクチンを含む)及び麻疹風疹混合ワクチン(MR)の単独接種がそれぞれ4例、PCV+ヘモフィルスb型ワクチン(Hib)+ロタウイルスワクチン(ロタ:1価及び5価ワクチンを含む)の同時接種が4例、Hib、百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ混合ワクチン(DPT-IPV)、不活化ポリオワクチン(IPV)及びおたふくかぜワクチン(おたふく)の単独接種がそれぞれ3例、PCV+Hibの同時接種が3例、日本脳炎ワクチン(日脳)、23価肺炎球菌ワクチン(PPSV23)の単独接種がそれぞれ2例、PCV+Hib+B型肝炎ワクチン(B肝)+ロタ、PCV+Hib+DPT-IPV+B肝+ロタ及びMR+水痘ワクチン(水痘)+おたふくの同時接種がそれぞれ2例、BCGワクチン(BCG)、2価ヒトパピローマウイルスワクチン(HPV2)、4価ヒトパピローマウイルスワクチン(HPV4)及び水痘の単独接種がそれぞれ1例、PCV+Hib+百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン(DPT)、PCV+MR及び水痘+おたふく+インフルの同時接種がそれぞれ1例であった(図7-1)。上記の接種ワクチンには、同一症例に対して複数回分(症状の発生28日前までに2回以上の予防接種がされている場合など)の接種ワクチンが記載されている報告(4症例)を含むため、接種ワクチン別(報告数)の合計は50件となっている。

#### D. 考察

平成25年度に報告があった血小板減少性紫斑病の46症例を対象とし、性別、年齢、末梢血小板数、同時接種の有無、接種ワクチン等の情報を整理した。報告症例の89%が報告基準であるワクチン接種後、28日以内の発生であり(図1)、報告があった症例の89%が入院例であった(図2)。また、本研究班で作成した症例定義の末梢血小板数(最低値)のレベルは、1万/ $\mu$ L未満(レベル3)が57%、1万/ $\mu$ L以上5万/ $\mu$ L未満(レベル2)が24%と重症度の高いレベル3及び2の症例が全体の81%を占めた(図3)。性別に関しては、男性が50%、女性が48%と性差は認められなかった(図4)。年齢群は、0歳が16例と最も多く、その内訳は、2ヶ月が6例、3ヶ月が5例、4ヶ月が3例、8ヶ月及び11ヶ月でそれぞれ1例の報告があり、初回1回目の接種が行われる月齢である2ヶ月及び3ヶ月の報告が多く、次いで、1歳が15例であった(図5-2)。2ヶ月での

接種ワクチンは、PCV及びHibの単独接種がそれぞれ1例(これらのワクチンは1週間隔で接種された同一症例)、PCV+Hibの同時接種が3例、PCV+Hib+B肝+ロタの同時接種が2例であった。また、3ヶ月での接種ワクチンは、DPT-IPVの単独接種が2例、PCVの単独接種が1例(いずれも初回1回目の接種)、PCV+Hib+ロタ及びPCV+Hib+DPT-IPV+B肝+ロタの同時接種がそれぞれ1例であった。一方、1歳での接種ワクチンは、MR及びIPVの単独接種がそれぞれ3例、Hibの単独接種が2例、MR+水痘+おたふくの同時接種が2例、BCG、PCV、おたふくの単独接種がそれぞれ1例、PCV+MR、PCV+Hib+DPT、水痘+おたふく+インフルの同時接種がそれぞれ1例であった(症状発生28日以内の複数回接種の報告を含む:BCGとPCV+Hib+DPTは同一症例、MRとIPVは同一症例)。同時接種の有無に関しては、同時接種ありが30%、同時接種なしが70%であり(図6-1)、単独接種の報告が多い傾向であった。しかし、年齢群を1歳未満と1歳以上に分けて整理すると、1歳未満では、同時接種ありが62%、同時接種なしが38%(図6-2)、1歳以上では、同時接種ありが13%、同時接種なしが87%であり(図6-3)、同時接種を受ける機会が多い1歳未満において同時接種ありの症例報告の割合が高くなっていることから、報告に見られた同時接種の有無におけるITPの発生は、同時接種・単独接種を受ける割合を反映しているに過ぎないことが示唆された。

接種ワクチン(単独接種及び同時接種の組み合わせ)を見ると、多種のワクチン及び同時接種の組み合わせによる予防接種後の症例が報告されており、特定の接種ワクチンでの集積は見られなかった(図7-1)。インフルエンザワクチン単独接種後の報告が6例と最も多かったが、これはインフルエンザワクチンの接種者数が他のワクチンと比較して圧倒的に多いことを反映したもので、接種者数を考慮した場合、発生頻度は他のワクチンと比較して、低くなると考えられた。単独接種及び同時接種に用いられた各ワクチンの延べ報告数を比較してみると、PCVが17例、Hibが15例、ロタが8例、MR及びインフルがそれぞれ7例、おたふくが6例、DPT-IPVが5例、水痘及びB肝がそれぞれ4例、IPVが3例、日脳及びPPSV23がそれぞれ2例、DPT、BCG、HPV2及びHPV4がそれぞれ1例であった(図7-2)。PCV及びHibを接種した報告例が最も多く、これらのワクチンは2ヵ月から接種が開始され初回3回の接種が行われることから、0歳とくに2-4ヵ月での報告が多いことと一致していた(図5-2)。また、主に2-4ヵ月に接種されるワクチン(PCV、Hib、ロタ、B肝、DPT-IPV、DPT)では、同時接種の報告例が多く、接種の実態を反映したものと考えられた(図7-2)。PCV又はHibを含む単独接種又は同時接種後の報告数は20例(全体の報告数の40%)、PCV及びHibを含む同時接種後の報告数は12例(全体の報告

数の24%)、一方MR、おたふく又は水痘を含む生ワクチンの単独接種又は同時接種後の報告数は12例(全体の報告数の24%)であった。しかしながら、こうしたワクチンへの集積性を検討するためには、接種ワクチンの組合せや接種者数の実態を把握し、接種ワクチン毎の発生頻度を算出する必要があるが、現在のところ接種ワクチンの組合せや接種者数を把握できるシステムがないことから、特定のワクチン又は接種ワクチンの組合せにおける発生頻度を解析することが不可能である。予防接種後の副作用(有害事象)等報告の解析をより有用にし、今後の安全対策に繋げるためには、接種ワクチン(同時接種における接種ワクチンの組合せ及び製造番号を含む)や接種者数等の状況を、迅速かつ正確に把握できる制度の導入が不可欠である。特定ワクチンロットへの集積性の有無に関しては、接種ワクチンにおける同一ロット(同一製造番号:ただし分注区分のみが異なる場合は、同一ロットとしてカウントした)の報告例は、DPT-IPVの1ロットで3例、PCVの2ロットでそれぞれ2例、Hibの1ロットで2例、IPVの1ロットで2例、MRの1ロットで2例、水痘の1ロットで2例、おたふくの1ロットで2例、B肝の1ロットで2例と特定ワクチンロットへの異常な集積は認められなかった。

予防接種から症状発生までの日数は、接種日当日(0日)が2例、1-7日が21例、8-14日が12例、15-21日が2例、22-28日が6例、28日を超える報告が3例、不明が4例であり(図8-1)、接種後早期1-7日での報告が最も多く、その内訳は、接種後1日が6例、2日が1例、3日が2例、4日が4例、5日が3例、6日が1例、7日が4例であった(図8-2)。同一症例に対して複数回分(症状の発生日2日前までに2回以上の予防接種がされている場合など)の予防接種が記載されている報告(4症例)は、それぞれの日数を各期間の症例数に含めた。なお、症状の発生日は、本研究班では、血小板減少性紫斑病に見られる症状(出血症状、紫斑等)が最初に確認された日、若しくは検査により診断された日のいずれか早い日とすることとし(平成26年度第2回研究班会議(平成27年1月16日開催)での決定事項)、データの整理を行った。予防接種から早期の発生が多く見られたことから、他要因の可能性について整理した。先行感染等の他要因の可能性なしと記載された報告が22例(48%)、先行感染等の可能性ありと記載された報告が11例(24%)、原疾患としてITPが記載された報告が4例(ITPの再燃及び状態悪化の報告が3例、ITP合併妊婦の報告(文献から入手した報告)が1例)(9%)、他剤の可能性が2例(4%)、多発性骨髄腫が1例(2%)、不明が6例(13%)であった(図9)。他要因として、感染症の可能性が疑われた症例については、患者検体の病原体検査等の実施により、病原体の検索及び同定を行い、症状発生との関連性を解析することも重

要である。

以上、平成25年度に予防接種後の副作用等として報告された血小板減少性紫斑病の症例について情報を整理し、接種ワクチン等との関連性について解析した。特定のワクチンあるいはワクチンロットへの異常な集積は認められなかったが、予防接種後の副反応の発生頻度等を解析するためには、接種ワクチンや接種者数等の状況を正確に把握する必要があり、また重篤な副反応の集積や新たな副反応の発生を迅速に検出するためには、十分な蓄積情報に基づくベースラインの把握と収集した情報を解析するためのシステム導入が不可欠と考えられた。特定のワクチンあるいはワクチンロットへの異常な集積等が見られた場合、ワクチンの品質に係る情報と共に総合的な解析が必要である。

## E. 結論

予防接種後に発生した副作用(有害事象)等として、平成25年度に企業から報告された血小板減少性紫斑病の症例に関する情報を整理し、血小板減少性紫斑病が発生した症例に認められるワクチン側に共通した因子があるか解析した。本研究で対象とした報告からは、特定のワクチンあるいはワクチンロットに異常な集積は認められなかったが、PCV又はHibを含む単独接種又は同時接種後の発生が全体の報告数の40%を占めた。また、年齢群としては、0歳とくに2-4ヵ月での報告が多く、次いで1歳での報告が多かった。予防接種後副反応の発生頻度等を解析するためには、接種ワクチン(同時接種における接種ワクチンの組合せ及び製造番号を含む)や接種者数等の状況を正確に把握する必要があり、重篤な副反応の集積及び新たな副反応の発生を迅速に検出するためには、十分な蓄積情報に基づくベースラインの把握と収集した情報を解析するためのシステムの導入が不可欠と考えられた。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Ochiai M, Horiuchi Y, Chun-Ting Yuen CT, Asokanathan C, Yamamoto A, Okada K, Kataoka M, Markey K, Corbel M, Xing D. Investigation in a murine model of possible mechanisms of enhanced local reactions to post-primary diphtheria-tetanus toxoid boosters in recipients of acellular pertussis-diphtheria-tetanus vaccine. *Hum Vaccin Immunother.*, 2014, 10, 2074-80
2. Shirato H, Someya Y, Ochiai M, Horiuchi Y, Takahashi M, Takeda N, Wakabayashi K, Ouchi Y, Ota Y, Tano Y, Abe S, 2. Yamazaki S, Wakita T; sIPV Evaluation Group of NII D-Virology II. A national reference for inactivated polio vaccine

derived from Sabin strains in Japan. Vaccine, 2014, 32, 5163-9

2. 学会発表

該当なし

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

図1. 接種から28日以内の発生

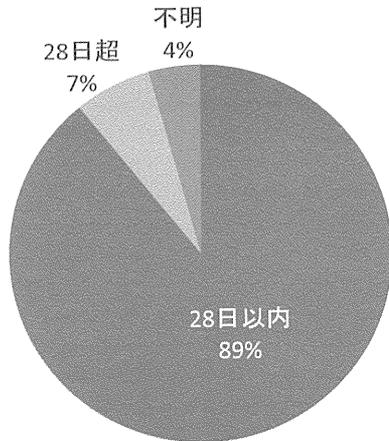


図2. 入院の有無

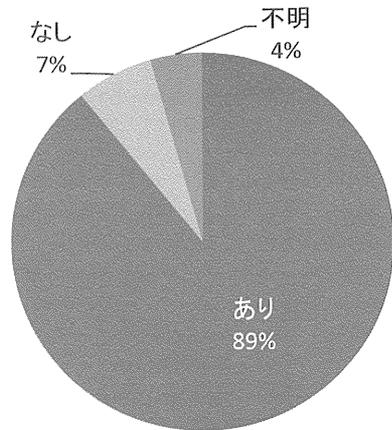


図3. 末梢血血小板数(最低値)

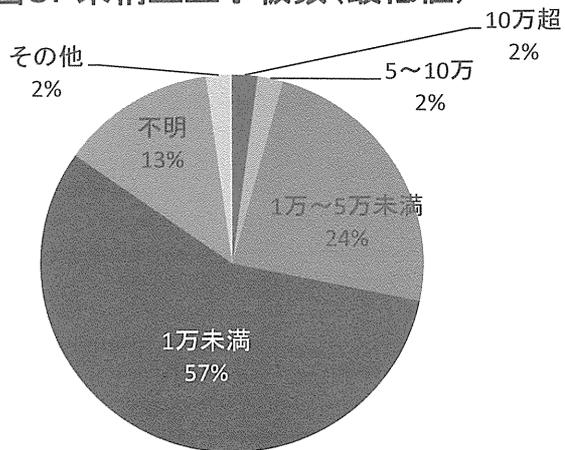


図4. 性別

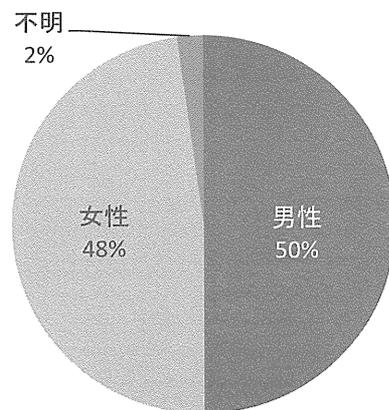


図5-1. 年齢群(報告数)

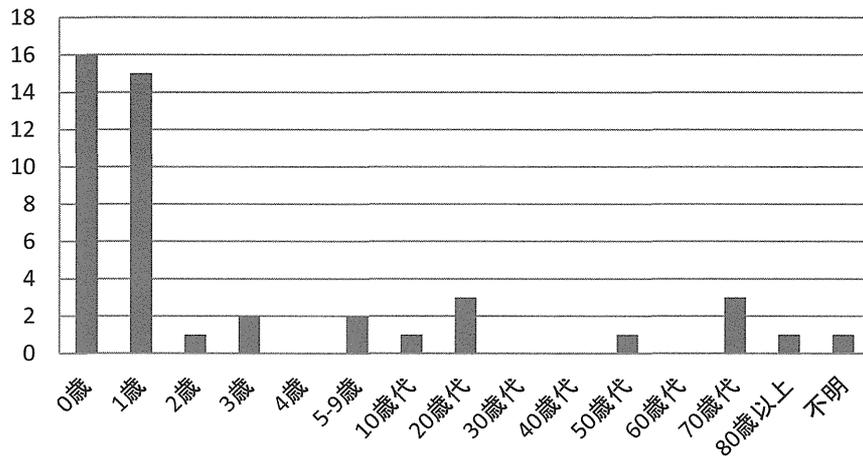


図5-2. 0歳児月齢別(報告数)

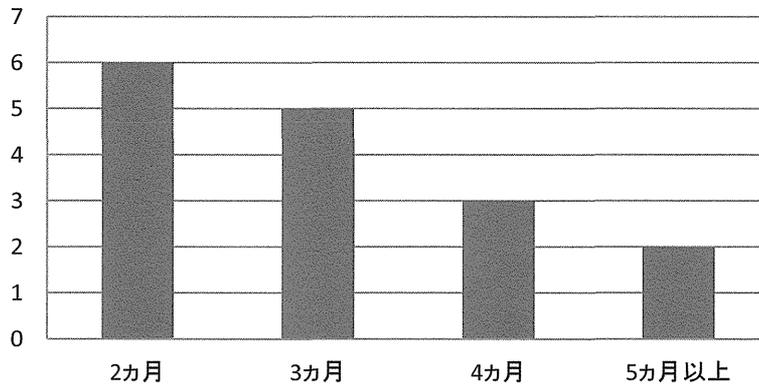


図6-2. 同時接種の有無(1歳未満)

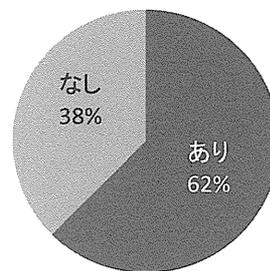


図6-1. 同時接種の有無

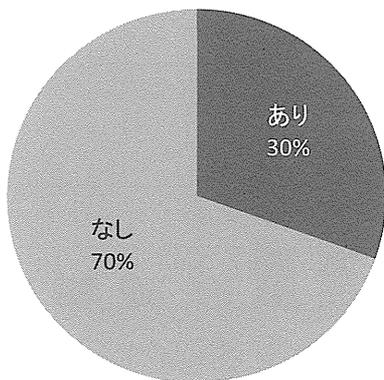


図6-3. 同時接種の有無(1歳以上)

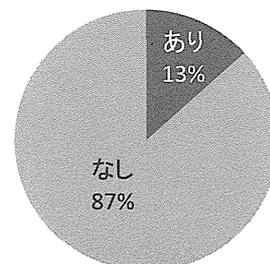


図7-1. 接種ワクチン(報告数)

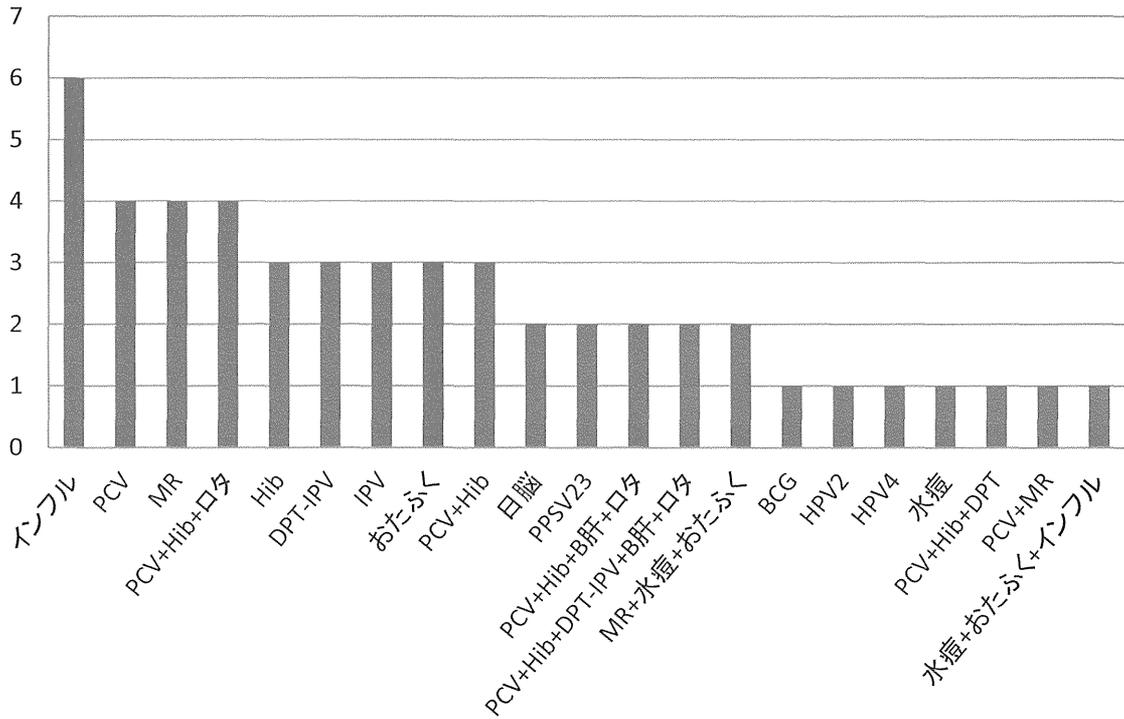


図7-2. 接種ワクチンの種類(内訳)

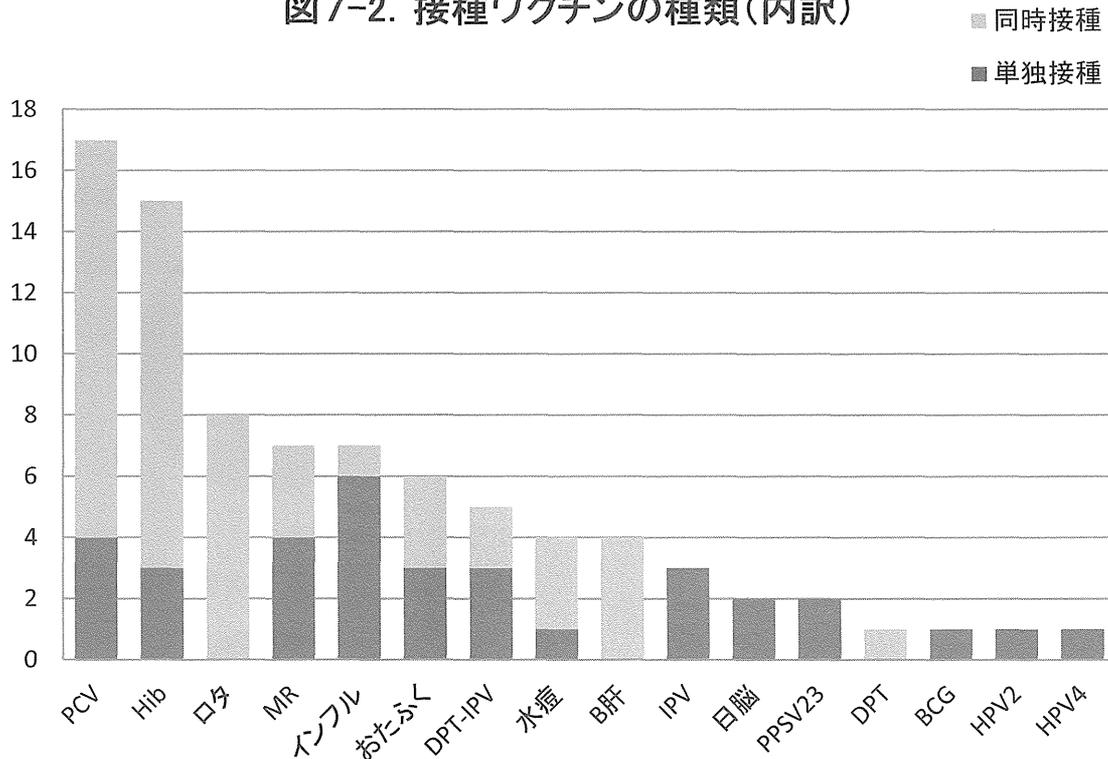


図8-1. 接種から症状発生までの日数

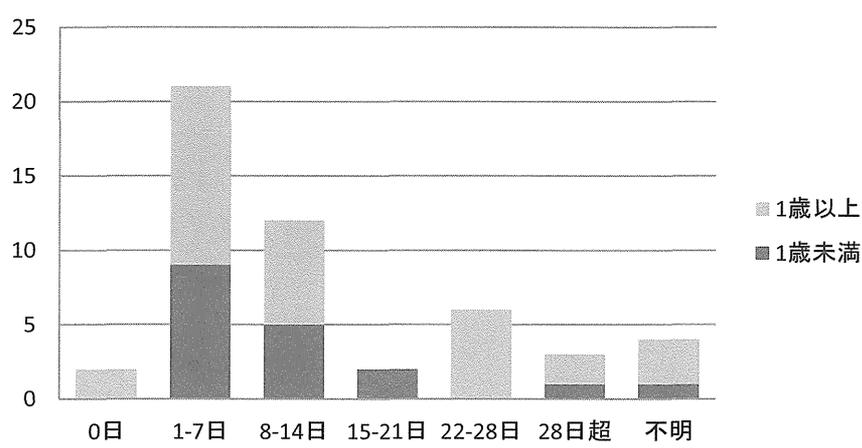


図8-2. 接種から症状発生までの日数 (1-7日以内)

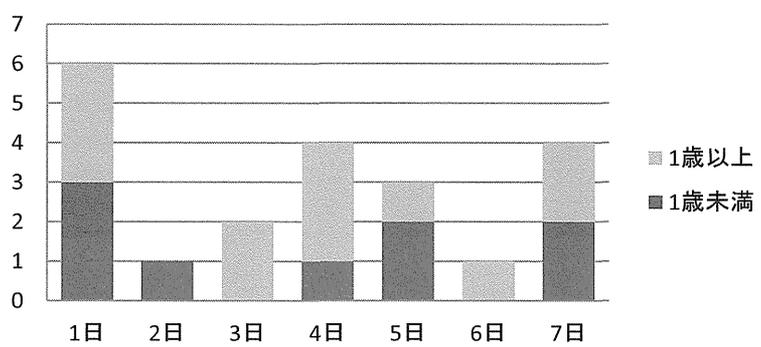
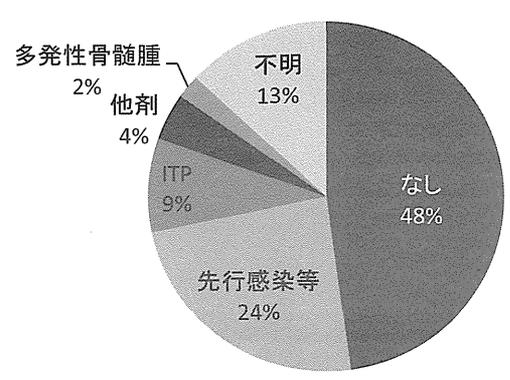


図9. 他要因の可能性



**なし**  
 鼻水・咳、水痘接触(発症なし)を含む  
 (先行感染なしと報告されたもの)

**先行感染等**  
 嘔吐、発熱、急性気管支炎、感冒、ウイルス性  
 胃腸炎等を含む