

厚生労働行政推進調査事業費補助金（厚生労働科学特別研究事業）
分担研究報告書

日本版VSDの構築、予防接種後副反応疑い事例に関するアクティブサーベイランス体制の
構築に関する研究

研究分担者 神谷 元 国立感染症研究所感染症疫学センター 主任研究官

研究要旨

世界の多くの国の標準に基づくと、現在の日本の予防接種後の副反応疑い報告は、シグナル探知を目的とした予防接種後の有害事象報告に該当し、因果関係を評価するシステムにはなっていない。諸外国の予防接種後の健康被害のワクチンとの因果関係の評価まで視野に入れた予防接種後副反応サーベイランスについて情報を収集した。各国とも自国の予防接種制度に即した副反応のモニタリングシステムを導入しており、日本も予防接種制度に合致したシステムの構築が必要である。また、真の予防接種後の健康被害は事例が少ないため、世界的に情報を一元化して評価する流れがWHOを中心にできつつあり、日本の情報も他国と共有し、より正確な因果関係を評価することが重要と考えられた。

A. 研究目的

日本国内における接種可能なワクチンの種類は近年急増し、ほぼワクチンを積極的に接種している諸外国と同様の定期接種を実施している。予防接種後の副反応に関する報告は国内では予防接種法に基づく予防接種（定期接種及び臨時の予防接種）による健康被害またはその疑いがあり、「予防接種後副反応疑い報告基準」に該当すると医師が判断した場合、医師は直ちに「予防接種後副反応疑い報告書」を用い、医薬品医療機器総合機構（PMDA）へ報告される。しかし、世界の多くの国の標準に基づくと、現在の国内の報告システムはシグナル探知を目的とした予防接種後の有害事象報告に該当するが、ワクチンと事象の因果関係を評価するシステムにはなっていない。諸外国で実施されている予防接種と副反応のサーベイランス、並びに因果関係の評価のシステムについて情報を収集し、日本に合致したシステムについて検討することを本研究の目的とした。

B. 研究方法

まずWHOやCDCといった国際機関において情報収集を行い、調査すべき国について検討する。その過程において候補に挙げた国について実際に訪問し、詳細な情報収集を試

みる。その後、最も日本において実施可能なシステムを検討し、国内での実施に向けた考察を行う。

なお、当初上記予定であったが、COVID-19の世界的な流行により、実際に訪問できなかった国が多くあり、主にウェブサイトなどからの情報収集になったことを追記する。

（倫理面への配慮）

特定の個人の情報を収集することはなく、特に配慮を必要としない。

C. 研究結果

WHOによると、現在世界的にワクチンの副反応に関する系統だった取り組みが始まっており、そのきっかけの一つとしてVaccine Hesitancyの表面化がある。ただし、WHOは途上国のレベルアップを目標に掲げており（The Global Vaccine Safety Initiative (GVSI)、日本への期待はこの支援であり、日本のシステム強化に直接つながる内容ではなかった。ただし、予防接種後の副反応は事例が少ないので世界的に症例の情報を集めてリスクを評価する動きがあること、また世界を大きく分類すると、WHOのスキームに従う国（主に途上国）以外にアメリカ・イギリスのような体系立てたモニタリングをする国、カナダ、シンガポール、オーストラリアのよ

うなActive Surveillanceを実施する国、北欧のような国民コホートとしてモニタリングする国に分けられることが分かった。

WHOは対象国が途上国で特に補足的ワクチン接種活動（SIAs）後に生じる副反応についての対応の情報が中心であった。実際に接種した過程を個別に訪問して情報を収集するシステムを統一化することを現在強化している。

アメリカ・イギリスでは有害事象をだれでも報告するシステムがあり、そこでシグナルを探知し、別のデータセット（アメリカならVaccine Safety Datalink、イギリスではClinical Practice Research Datalink）で探知された事象がワクチンと実際に因果関係があるかを解析し確認している。またイギリスでは非常にまれな副反応に関しては専門のセンターと連携して常にモニタリングしている（例：ナルコレプシーを治療する専門機関のネットワークと連携）。

副反応の事象を積極的に調査している国がオーストラリア、シンガポール、カナダなどで実施されているアクティブサーベイランスである。これは定点医療機関を決めてそこに入院、受診するワクチンの有害事象として認知されている疾患の患者について過去のワクチン接種歴を確認することで副反応をモニタリングする仕組みである。例えばシンガポールではシンガポール小児病院で急性疾患により入院するすべての患者について、National Immunization Recordと電子化された医療記録を用いて、過去一か月間のワクチン接種歴を調査し、スクリーニングを行う。該当者につき、病歴、症状などから、入院の事由と接種したワクチンとの因果関係を、小児感染症科医が調査する。副反応の可能性がある場合には、健康科学科に報告され、当該副反応の頻度調査を開始する。

最後に、北欧諸国（デンマーク、フィンランドなど）では全国民の医療受診記録と予防接種歴が個人特有のIDで把握されており、国民総コホートが実施されている。WHOや他国の研究で指摘された副反応について自国のコホートデータで検証している。ワクチン接種歴と病名を含めた医療機関受診歴があるため、その解析は非常に迅速かつ精密である。

D. 考察

日本における予防接種後の副反応のサーベイランスと因果関係の評価するシステムの構築のために諸外国の情報を収集した。今回調査した範囲では、諸外国の予防接種副反

応サーベイランスには主に4つのパターンを認めた。途上国パターンは日本の予防接種制度や目的に合致しないと思われたが、副反応そのものが事例として少ないため、全世界で標準化した情報収集と因果関係の評価を可能にする取り組みがWHOで行われている点は今後日本でのシステム構築の際に無視できない点と思われた。

アメリカ・イギリスパターンは大規模な能動的有害事象報告システムでシグナルを探知し、因果関係の評価するために専用のデータセットを構築している。このシステムが日本の予防接種制度には合致しているように見えるが、アメリカ、イギリス両国とも年間4～5万件の有害事象報告をモニタリングし、必要とあれば調査を実施するために常時10～20人の専属スタッフが配置されている。またITを活用するため専門分野のスタッフも複数人雇用されている。専用のデータセットについても協力医療機関には国からインセンティブが与えられており、バイアスが生じないように考えられたデータセットが構築されている。人口の10%弱の規模のデータではあるものの、解析には十分耐えうるサイズのデータセットである。

イギリスではさらに希な疾患については専門の医療機関などと提携してモニタリングをしていた。例えば英国全土にあるナルコレプシーの専門治療施設と提携し、新規入院患者を診断した際に予防接種歴を調査し、発症とワクチンの因果関係について評価していた。このような積極的なサーベイランスを一般の医療機関で実施しているのがシンガポールやカナダである。シンガポール小児病院では急性疾患により入院するすべての患者についてその発症前の予防接種歴について調査をし、因果関係について評価している。また、カナダでは全国12の小児病院と提携し、予防接種の副反応として知られている病気で入院した患者が発生した場合の予防接種歴を調査している。これらの方法についても日本での実施は可能と考えられたが、シンガポールは1つの小児病院が年間の小児の入院の60%程度を担っているという特殊事情があり、カナダについても12の医療機関だけのサーベイランスとなっている。日本で実施する場合、まれな疾患についてはこの方式でも可能と思われるが、実施する医療機関を定点化するとその数はかなり増える可能性がある。

システムとして最も完璧であるのは北欧のシステムである。ただしこれらの国は人口が少ないため希な事象である予防接種後の

副反応についての評価には向いていない可能性がある。

それぞれのパターンにおいてその利点と欠点があり、日本において実際に予防接種後副反応サーベイランスを実施する際には可能であれば複合的なシステムが構築できるといいのではないかと考えられた。全国的に網を張りつつ、まれな疾患については積極的に調べていくイギリスのシステムが現段階の情報では日本の予防接種制度や医療制度、保険のシステムなどと折り合いが付くと感じた。ただし、どの国においてもこのシステムを運営するには専属スタッフがかかり確保され、予算も一定額が毎年保証されている。迅速な評価とそれに基づく安全な予防接種制度の運営のためにはこのような投資がどの国でも行われていることを明記する。

本来ならば、ここに記載した国やオーストラリア、ドイツなど日本と背景の似ている国への出張を予定して先方とも調整をしていたがCOVID-19のパンデミックにより、ウェブサイトや個人のメールのやり取りでの情報収集で終わってしまった点が制限である。細かい予算や運営のための基盤となるスタッフ、システムの理解を今後機会があれば進めていき、日本に最も適した予防接種副反応モニタリングシステムの構築を実施していきたい。

E. 結論

諸外国の予防接種後の健康被害のワクチンとの因果関係の評価まで視野に入れた予防接種後副反応サーベイランスについて情報を収集した。各国とも自国の予防接種制度に即した副反応のモニタリングシステムを導入しており、日本も予防接種制度に合致したシステムの構築が必要である。また、真の予防接種後の健康被害は事例が少ないため、世界的に情報を一元化して評価する流れがWHOを中心にできつつあり、日本の情報も他国と共有し、より正確な因果関係を評価することが重要と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
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
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
特記事項なし