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

ワクチン等の品質確保を目的とした国家検定の最適化や国際整合化を目指すための研究

分担研究報告書

副反応等に係る情報の国家検定への活用に関する研究

研究分担者　多屋　馨子　神奈川県衛生研究所

研究協力者　関戸　晴子　神奈川県衛生研究所　企画情報部

研究協力者　最上恵美子　神奈川県衛生研究所　管理課

研究協力者　大崎　芳彦　神奈川県衛生研究所　管理課

研究要旨：国家検定が実施されているワクチンについて、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、薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（合同部会）で審議された副反応疑い報告頻度について検討した。また、今年度は日本でも定期接種化が検討されているおたふくかぜワクチンに関連して、MMR ワクチンの安全性に関するレビュー論文について検討するとともに、予防接種後有害事象サーベイランスが充実しているオーストラリアの制度、欧州連合（EU）のワクチンバッチリリース制度について調査した。

A. 研究目的

予防接種後に認められた副反応疑い報告を集計・解析することで、国家検定が実施されているワクチンの安全性について評価し、世界的な標準手法とあわせて検討することで、国民の安心・安全につなげることを目的とした。また、海外の様々な予防接種後有害事象に関連した情報を収集することで、国内制度への参考資料とした。

B. 研究方法

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、薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（合同部会）の委員の一人として、副反応疑い報告として医薬品医療機器総合機構（PMDA）に届けられた医療機関からの重篤報告について検討した。

海外の予防接種後有害事象サーベイランス制度やバッチリリース制度について検討する目的で、オーストラリアニューサウスウェールズ州保健局の「Adverse event following immunisation control guideline」および欧州連合（EU）の「EU Official Control Authority Batch Release Human Vaccine and Blood Derived Medicinal Products」を翻訳し検討した。また、わが国のおたふくかぜワクチンの定期接種化を検討する中で、今後導入される可能性がある MMR ワクチンの安全性について検討するために、わが国で使用されている星野株や、国内でも検討されている RIT 株を含む

MMR ワクチンに関するレビュー論文「Shah N, et al. A review of safety and immunogenicity of a novel measles, mumps, rubella (MMR) vaccine. Hum Vaccin Immunother. 20(1):2302685, 2024.」を翻訳し検討した。

（倫理面への配慮）

本研究では、取り扱う情報の中に個人が特定されるような情報はない。

C. 研究結果

1. 予防接種後副反応疑い報告について

1）日本で接種可能なワクチンの種類（2024 年 3 月現在）

2） 予防接種後副反応疑い報告

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、薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（合同部会）での検討から、医療機関から重篤として報告された頻度についてワクチン毎に検討した（表）。

最新の情報として 2024 年 1 月 26 日に開催された第 100 回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、令和 5 年度第 15 回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（合同開催）、https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000208910_00072.html（インフルエンザ以外）ならびに、2023 年 7 月 28 日に開催された第 94 回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、令和 5 年度第 5 回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（合同開催）https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/001126218.pdf（インフルエンザ）を用いた。

2. 世界標準のワクチン安全性サーベイランスについて

オーストラリアニューサウスウェールズ州保健局が発行している「Adverse event following immunisation control guideline」(別添)、および欧州連合（EU）が発行している「EU Official Control Authority Batch Release Human Vaccine and Blood Derived Medicinal Products」を翻訳した（別添）。

日本でも定期接種化が検討されているおたふくかぜワクチンについて、MMR ワクチンの有効性・安全性に関するレビューが報告され、この中には日本で使われている星野株、日本でも検討されている RIT 株を含む MMR ワクチンが紹介されていた「Shah N, et al. A review of safety and immunogenicity of a novel measles, mumps, rubella (MMR) vaccine. Hum Vaccin Immunother. 20(1):2302685, 2024.」本レビュー論文について検討した。

D. 考察

予防接種法に基づく予防接種後副反応疑い報告制度は、2013 年の予防接種法改正に

より始まった制度である。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、薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（合同部会）で定期的に安全性サーベイランスが実施され、予防接種法に基づく予防接種健康被害救済制度で幅広い救済が実施され、審議結果は厚生労働省のホームページに公表されている。2024 年 1 月（インフルエンザ以外）、2023 年 7 月（インフルエンザ）に開催された上記部会で報告された予防接種後副反応疑い報告について、医療機関から重篤として報告された頻度をワクチン毎に検討した。HPV ワクチンに関しては、積極的勧奨の差し控え前に報告された数が多く、ワクチンの中では頻度として最多であった。最近接種が可能になった組換え沈降 9 価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン（酵母由来）については、推定 10 万接種あたり 0.6 でその他のワクチンと同様の頻度であった。新型コロナワクチンに関しても、その他のワクチンと同程度の頻度で特に高い報告頻度ではなかった。

また、今年は予防接種後有害事象サーベイランスについて先進的な国とされているオーストラリアの制度を知るために、ニューサウスウェールズ州保健局のガイドラインを翻訳し検討した。オーストラリアでは、「報告された発生頻度が高い、及び／又は予防接種との因果関係がある可能性が低い（低レベル）」、「発生頻度は低く重篤であり、最近の予防接種と関連している可能性がある（高レベル）」、「発生頻度は低く予防接種と因果関係がある可能性が高い重要（高レベルの重要性）な事象である」、又は「最近の予防接種との関連性に関してメディア又は地域社会に重大な懸念が生じる可能性がある」にわけて検討し、このカテゴリー分けによって、低レベルの AEFI には、届出後 7 営業日以内に対応する。高レベルの AEFI が疑われる場合又は特に注目すべき有害事象（AESI）については、3 日以内に対応する、重要な高レベルの AEFI が疑われる場合は 1 日以内に対応するとしてワクチンの管理を行う部署（TGA）への報告頻度を変えており、必要に応じて、疑い症例の追跡調査を行うとしていた。また、ワクチン効果不全やワクチン接種過誤についても届出制度が確立されていた。

ワクチンの安全性についての検討から、欧州連合（EU）のバッチリリースシステムについて知る目的で、「EU Official Control Authority Batch Release Human Vaccine and Blood Derived Medicinal Products」を翻訳した。このガイドラインは、EU を含む欧州諸国での Official Control Authority Batch Release（OCABR）の管理手順の概要を示したもので、EU 当局による OCABR 試験に適合しないバッチについて、すべての所轄官庁及び関係する医薬品販売承認取得者の間で情報を交換するためのシステムの概要が示されていた。付録として多数の報告書ひな型が提示されており、これらの共通の書式を使って、情報が共有されていることが推察された。

さらに、今後おたふくかぜワクチンの定期接種化に際して、MMR ワクチンの安全性についても検討される可能性を考え、最近報告されたレビュー論文を選択して検討した。この論文では、日本で使われている星野株を含む MMR ワクチン、今後国内導入が検討されている RIT 株についても言及されており、安全性についての懸念は示されていなかった。

E. 結論

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、薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（合同部会）で公表された予防接種後副反応疑い報告の結果について検討した。

オーストラリアの予防接種後有害事象サーベイランスの制度を知ること、EU のバッチリリースのシステムを知ること、新しいMMR ワクチンの安全性について知ること目的に海外論文を翻訳し検討した。

F. 研究発表

1. 論文発表　なし
2. 学会発表

1) 多屋馨子 : 感染症・予防接種に関する最近の話題. 第 137 回日本小児科学会福島地方会. 2023 年 6 月 4 日（福島県福島市）
2) 多屋馨子 : 我が国のおたふくかぜ対策の過去、現在、未来. 第 55 回日本小児感染症学会総会・学術集会(愛知県名古屋市)

G. 知的財産権の出願・登録状況　なし

表　予防接種後副反応疑い報告（医療機関から重篤と報告された症例の頻度（分母：接種者数/接種可能のべ人数）：～令和５年９月 30 日

ワクチン名		頻度%	推定10万接種あたりの頻度
コロナウイルス（SARS-CoV-2）RNAワクチン	ファイザー株式会社　12歳以上用	0.0001	0.1
	同　5～11歳用	0.0000	0
	同　6か月～4歳用	0.0000	0
	モデルナ・ジャパン株式会社	0.0004	0.4
組換えコロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチン	武田薬品工業株式会社	0.0035	3.5
ジフテリアトキソイド		0.0000	0
沈降15価肺炎球菌結合型ワクチン（無毒性変異ジフテリア毒素結合体）		0.0000	0
インフルエンザHAワクチン		0.00007	0.07
沈降破傷風トキソイド		0.0001	0.1
沈降ジフテリア破傷風混合トキソイド		0.0002	0.2
乾燥弱毒生麻しんワクチン		0.0005	0.5
乾燥弱毒生風しんワクチン		0.0006	0.6
乾燥組換え帯状疱疹ワクチン（チャイニーズハムスター卵巣細胞由来）		0.0006	0.6
組換え沈降9価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン（酵母由来）		0.0006	0.6
乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン		0.0007	0.7
組換え沈降B型肝炎ワクチン(酵母由来)		0.0008	0.8
乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン		0.0010	1.0
乾燥弱毒生水痘ワクチン		0.0010	1.0
不活化ポリオワクチン		0.0010	1.0
沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ(セービン株)混合ワクチン		0.0012	1.2
沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン		0.0017	1.7
乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン		0.0018	1.8
肺炎球菌ワクチン		0.0018	1.8
沈降13価肺炎球菌結合型ワクチン（無毒性変異ジフテリア毒素結合体）		0.0019	1.9
乾燥ヘモフィルスb型ワクチン（破傷風トキソイド結合体）		0.0019	1.9
5価経口弱毒生ロタウイルスワクチン		0.0021	2.1
乾燥BCGワクチン		0.0028	2.8
経口弱毒生ヒトロタウイルスワクチン		0.003	3
組換え沈降4価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン（酵母由来）		0.0054	5.4
組換え沈降2価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン（イラクサギンウワバ細胞由来）		0.0079	7.9