

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名： ワクチン接種と重篤副反応の発生に関する疫学研究
2. 研究開発代表者： 多屋馨子（国立感染症研究所 感染症疫学センター）
3. 研究開発の成果： 平成 25 年 4 月から法律に基づいて副反応（有害事象）報告が医師の義務となり、企業も法律に基づいて報告している。報告は厚生労働省、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）、国立感染症研究所で情報共有され、PMDA で整理後、国の検討会で検討され、結果は HP に公表されている。その中で、稀ながら重篤な副反応として「血小板減少性紫斑病（以下、ITP）」に着目し、記述疫学と多施設共同症例対照研究を実施中である。記述疫学では特定のワクチン/ロットに異常集積（シグナル）は認められなかったが、肺炎球菌結合型ワクチン又は Hib ワクチンを含む報告と、麻疹風疹混合ワクチンを含む報告は 0 歳（2-4 ヶ月）と 1 歳に多く、それぞれの初回接種後に多かった。発症までの中央値は 9 日（IQR 4-20 日）で、0 歳児では 7 日以内の報告が目立った。先行文献では、接種後 42 日までの発症リスクに有意差はなかったが、発症までの期間については今後の検討課題である。血小板数の中央値は  $8,000/\mu\text{L}$ （IQR  $5,000-14,000/\mu\text{L}$ ）で、顕著な減少例が多かった。被接種者数をワクチン毎に把握する必要があり、シグナルの迅速検出には、ベースラインの把握と解析システムの導入が必須と考えられた。マイナンバーの利用が副反応にも応用されることが期待される。新しく導入されたワクチンの副反応の頻度は治験成績ではサンプル数が少ないことから、髄膜炎菌ワクチンについて検討中である。

地方自治体（石川県 19 市町：回答率 100%）での調査によると、担当部署は保健センター等が多く、対人口あたりの担当者数は少なかった（0.11-2.21/人口 1 万）。副反応報告件数は 5 件未満/年と少なく、副反応と有害事象の理解度は充分ではなかった。被接種者から厚労省に報告された情報は還元がなく、実態が理解されていなかった。副反応報告制度の理解を促すために冊子「予防接種法に基づく副反応報告について」を作成し、周知につとめた。保護者や被接種者の意識に関して HP を活用した調査を実施した結果、同時接種に対する意識に差が見られ、保護者に同時接種や接種後の副反応に関する説明が充分なされていないことが判明した。

デンマークやフィンランドのように全国民が背番号制で管理され、接種歴、受診歴等の情報が入手できるのは理想的であるが、すぐに国内導入することは困難である。米国では VAERS（Vaccine Adverse Events Reporting System）でシグナルを探知し、因果関係は VSD（Vaccine Safety Datalink：保険会社から接種歴、受診歴を入手）で解析していた。わが国では VSD に相当するしくみがなく、シグナル＝因果関係ありと誤解されがちである。対応が秀逸していたシンガポールでは、小児入院の約 6 割を扱う病院で、国と共同で副反応に関する Active Surveillance を実施し、因果関係を解析、評価していた。国内でも接種歴と受診歴の両方を把握する VSD のようなしくみの構築が今後の検討課題である。

ITP の全国多施設共同症例対照研究は、感染研で倫理承認を得て、研究開発分担者による協力依頼が実施されたが、症例が十分に収集できていない。そこで、入院病床を有する内科医療機関（回答率 25.2%）・小児科医療機関（回答率 37.0%）、日本血液学会認定血液専門医（回答率 24.3%）約 1 万 5 千人に調査した結果、平成 25~27 年の 3 年間に約 8 千人の ITP 症例が報告された。症例数の多い医療機関への協力依頼を検討し、ウェブ入力操作マニュアルを送付する予定である。また、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（平成 27 年 4 月実施）」の各研究機関での倫理審査に温度差があることから、倫理指針の解釈の徹底を図ること等を解決策として、3 年目の研究に繋がりたい。